

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room 524  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing</b> (day/month/year) 26 October 2000 (26.10.00)	
<b>International application No.</b> PCT/DE00/00583	<b>Applicant's or agent's file reference</b> K 2800 - st
<b>International filing date</b> (day/month/year) 28 February 2000 (28.02.00)	<b>Priority date</b> (day/month/year) 26 February 1999 (26.02.99)
<b>Applicant</b> POUSTKA, Annemarie et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
16 September 2000 (16.09.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<b>The International Bureau of WIPO</b> 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer  R. Forax  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	--

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

## PCT

An  
HUBER & SCHÜSSLER  
z.H. Schüssler, Andrea  
Truderinger Str. 246  
D-81825 München

Huber & Schüssler  
Patentanwälte

06. FEB. 2001

Frist: 02.04.01 *ursl*

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES  
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS  
ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

2.4.01 *lcl*

Absenddatum  
(Tag/Monat/Jahr)

02/02/2001

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

K 2800 - st

**WEITERES VORGEHEN**

siehe Punkte 1 und 4 unten

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/ 00583

Internationales Anmeldedatum

(Tag/Monat/Jahr)

28/02/2000

Anmelder

DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFE

1. ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.

**Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:**

Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

**Bis wann sind Änderungen einzureichen?**

Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

**Wo sind Änderungen einzureichen?**

Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genf 20,  
Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35

Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

2. ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a übermittelt wird.
3. ☐ **Hinsichtlich des Widerspruchs** gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß
- ☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.
- ☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.

4. **Weiteres Vorgehen:** Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:

Kurz nach Ablauf von **18 Monaten** seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90 bis bzw. 90<sup>bis</sup> 3 vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.

Innerhalb von **19 Monaten** seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.

Innerhalb von **20 Monaten** seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswählerklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chantal Meyer

## ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsvorschriften zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen.

Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsvorschriften.

### HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

#### Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

#### Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem Internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 46.1) zugehen.

#### Wo sind Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim Internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der Internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 46.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

#### In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu numerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen die anderen Ansprüche nicht neu numeriert zu werden. Im Fall einer Neunummerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu numerieren (Verwaltungsvorschriften, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

#### Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

##### Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19 (1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>K 2800 - st</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/DE 00/ 00583</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>28/02/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>26/02/1999</b>
Anmelder  <b>DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFE</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 9 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☒ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☒ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☒ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☒ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.



## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07K14/47 C12N15/12 C12N9/00 C12N15/11 C07K16/18  
 A61K38/17 A61P25/00 C12Q1/68 G01N33/68 A01K67/027  
 C12N5/10 G01N33/50

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K C12N A61K A61P C12Q G01N A01K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, STRAND

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
D1 X	WO 98 07748 A (K.U. LEUVEN RESEARCH&DEV.; HOLDINBOLAGET VID GÖTEBORGS UNIVERSITÄT) 26. Februar 1998 (1998-02-26) das ganze Dokument	21-33, 35,37
D2 X	WO 98 24810 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 11. Juni 1998 (1998-06-11)  SEQ ID NO:1-5, SEQ ID NO:7 Ansprüche 1,2830,32,34,53	1-3, 5-23, 26-34
D3 P,X	WO 99 63080 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 9. Dezember 1999 (1999-12-09)  SEQ ID NO:1-4,6,11,15-18,21,32,36,44 Seite 5, Zeile 27 -Seite 6, Zeile 16  --- -/--	1-3, 5-20,27, 30-35



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder für ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Januar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02. 2. 01

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schönwasser, D

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr._Anspruch Nr.
D4 X	NCI-CGAP: "National Cancer Institute, Cancer Genome Anatomy Project (CGAP), Tumor Gene Index http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ncicgap; qbl8e07.xl Soares_pregnant_uterus_NbHPU Homo sapiens cDNA clone IMAGE:1696644 3', mRNA sequence" EMBL DATABASE ENTRY AI090184; ACCESSION NO. AI090184, 18. August 1998 (1998-08-18), XP002149581	1-38
D5 X	HILLIER L. ET AL.: "Generation and analysis of 280,000 human expressed sequence tags" GENOME RESEARCH, Bd. 6, Nr. 9, September 1996 (1996-09), Seiten 807-828, XP002140684 ISSN: 1054-9803 das ganze Dokument	1-3,6-9, 27,30,33
D6 X	-& HILLIER L. ET AL.: "z141a05.r1 Soares_pregnant_uterus_NbHPU Homo sapiens cDNA clone IMAGE:504464 5' mRNA sequence" EMBL DATABASE ENTRY HSAA50056; ACCESSION NO. AA150056, 15. Dezember 1996 (1996-12-15), XP002157903	1-3,6-9, 27,30,33
D7 X	-& HILLIER L. ET AL.: "ye32e03.r1 Stratagene lung (#937210) Homo sapiens cDNA clone IMAGE:119452 5', mRNA sequence" EMBL DATABASE ENTRY HS91170; ACCESSION NO. T94911, 14. April 1995 (1995-04-14), XP002157904	1-3,6-9, 27,30,33
D8 X	WOESSNER J. ET AL.: "Full Clone Sequencing of the Longest Available Member from Each Unigene Cluster" EMBL DATABASE ENTRY AF086348; ACCESSION NO. AF086348, 3. September 1998 (1998-09-03), XP002157895	1-3,6-9, 27,30,33
D9 P,X	VERHASSELT P.K. ET AL.: "Nucleotide sequence of BAC 585E09, containing the putative promoter region and 5' end of the human Steerin-1 gene which is homologous to the C. elegans UNC53 gene; Homo sapiens partial steerin-1 gene" EMBL DATABASE ENTRY HSA251973; ACCESSION NO. AJ251973, 14. Januar 2000 (2000-01-14), XP002157896	1-3,6-9, 27,30,33
	---	
	-/--	

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 46747 A (WHITEHEAD INSTITUTE FOR BIOMEDICAL RESEARCH) 22. Oktober 1998 (1998-10-22) SEQ ID NO:7 ----	1-3,6-9, 27,30,33
X	WO 95 12677 A (INNOGENETICS NV ) 11. Mai 1995 (1995-05-11) SEQ ID NO:32 ----	1-3,6-9, 27,30,33
X	MARRA M. ET AL.: "The WashU-HHMI Mouse EST Project; vd71a09.r1 Beddington mouse embryonic region Mus musculus cDNA clone IMAGE:806008 5', mRNA sequence" EMBL DATABASE ENTRY MMAA99795; AA399795, 29. April 1997 (1997-04-29), XP002157897 ----	1-3,6-9, 27,30,33
X	MARRA M. ET AL.: "The WashU-HHMI Mouse EST Project; mu51c03.r1 Soares mouse lymph node NbMLN Mus musculus cDNA clone IMAGE:642916 5', mRNA sequence " EMBL DATABASE ENTRY MMAA85349; AA185349, 21. Februar 1997 (1997-02-21), XP002157898 ----	1-3,6-9, 27,30,33
X	WO 93 16178 A (US ARMY) 19. August 1993 (1993-08-19) SEQ ID NO:2150 ----	1-3,6-9, 27,30,33
P,X	BIRREN B. ET AL.: "Homo sapiens chromosome 11, clone RP11-808N1, map11, WORKING DRAFT SEQUENCE, 18 unordered pieces" EMBL DATABASE ENRTY AC023950; ACCESSION NO. AC023950, 21. Februar 2000 (2000-02-21), XP002157899 ----	1-3,6-9, 27,30,33
X	MUZNY D.M. ET AL.: "Homo sapiens chromosome 12 clone RP3-454B23, WORKING DRAFT SEQUENCE, 8 unordered pieces" EMBL DATABASE ENTRY AC005845; ACCESSION NO. AC005845, 23. Oktober 1998 (1998-10-23), XP002157900 ----- -/--	1-3,6-9, 27,30,33

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
D17 X	MARRA M. ET AL.: "The WashU-HHMI Mouse EST Project; uj15c04.y1 Sugano mouse kidney mkia Mus musculus cDNA clone IMAGE:1908102 5' similar to SW:GELA_DICDI P13466 GELATION FACTOR; mRNA sequence." EMBL DATABASE ENTRY AI226752; ACCESSION NO. AI226752, 31. Oktober 1998 (1998-10-31), XP002157901	1-3,6-9, 27,30,33
D18 X	WO 96 38555 A (VANDEKERCKHOVE JOEL ;BOGAERT THIERRY (BE); STRINGHAM EVE (CA)) 5. Dezember 1996 (1996-12-05)  SEQ ID NO:3 das ganze Dokument	1,2, 5-12,14, 16,17, 19,24, 26-30, 32-38
D19 X	MARRA M. ET AL.: "The WashU-HHMI Mouse EST Project; mw75e12.r1 Soares mouse NML Mus musculus cDNA clone IMAGE:676558 5', mRNA sequence" EMBL DATABASE ENTRY MMAA81408; ACCESSION NO. AA208994, 1. Februar 1997 (1997-02-01), XP002157902	1-3,6-9, 27,30,33
D20 X	EP 0 679 716 A (MATSUBARA KENICHI ;OKUBO KOUSAKU (JP)) 2. November 1995 (1995-11-02) SEQ ID NO:2858	1-3,6-9, 27,30,33

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-38 (alle partiell)

DNA-Sequenz, die ein Protein kodiert, das an der Entwicklung des Nervensystems, insbesondere des ZNS, beteiligt ist und gewebe- und entwicklungsspezifisch exprimiert wird, wobei die DNA-Sequenz die DNA-Sequenz von Fig.1-8 oder Fig.14 oder Fig.15 sowie hybridisierende DNA-Sequenzen, Fragmente oder DNA-Sequenzen, die sich von o.g. DNA-Sequenzen aufgrund der Degeneration des genetischen Codes unterscheiden, umfasst; Antisense-RNA, die zu o.g. DNA-Sequenz komplementär ist; Ribozym, das zu o.g. DNA-Sequenz komplementär ist; Expressionsvektor, der o.g. DNA-Sequenz, Antisense-RNA oder Ribozym enthält; Wirtszelle, die mit o.g. Expressionsvektor transformiert ist; Protein, das von o.g. DNA-Sequenz kodiert wird; Verfahren zur Herstellung des o.g. Proteins; Antikörper, der gegen das o.g. Protein gerichtet ist; Verwendung der o.g. DNA-Sequenz, der o.g. Antisense-RNA, des o.g. Ribozyms, des o.g. Vektors, des o.g. Proteins oder des o.g. Antikörpers zur Prävention oder Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems; Diagnoseverfahren zum Nachweis einer gestörten Expression des o.g. Proteins oder zum Nachweis einer veränderten Form dieses Proteins; Diagnostischer Kit zur Durchführung des o.g. Verfahrens; Nicht-menschliches Säugetier, dessen natürlich vorkommendes T-Gen eine Veränderung der Genstruktur/sequenz aufweist; Verfahren zur Herstellung eines o.g. nicht-menschlichen Säugetiers; Transgene Zelle oder Gewebe, die/das ein T-Protein exprimieren kann; Verwendung des o.g. nicht-menschlichen Säugetiers, o.g. transgener Zelle oder transgenen Gewebes zur Identifizierung von Inhibitoren und Enhancern der T-Gen Familie; Vertebraten Gen welches für ein Protein kodiert, das eine statistisch signifikante Aminosäuresequenzhomologie zum T-Gen gemäss einer der Fig.1-8 oder Fig.14 oder Fig.15 aufweist; T-Gen, welches ein Kernporenprotein kodiert; Vertebratenprotein, das eine Aminosäuresequenz gemäss Fig.1 aufweist; Vertebraten T-Gen und das darin kodierte Protein, in allen seinen in der Natur vorkommenden Formen; Arzneimittel, enthaltend o.g. Protein; Verfahren zur Identifizierung von Stoffen, die einen verstärkenden oder hemmenden Einfluss auf die Wirkung von T-Protein haben; Verfahren zur Identifizierung von weiteren Proteinen, die bei der Entwicklung und Funktion des Nervensystems eine Rolle spielen/oder ein Kernporenprotein sind, wobei das Verfahren u.a. den Schritt des Herstellens eines Antikörpers gegen o.g. Protein aufweist.

2. Ansprüche: 1-38 (alle partiell)

Erfindung Nr.2 umfasst den wie oben für "Erfindung 1" definierten Gegenstand, mit der Ausnahme, dass Erfindung

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Nr.2 sich auf murine T-Gen Sequenzen und nicht auf humane T-Gen Sequenzen bezieht (siehe Fig. 9 und 10).

3. Ansprüche: 1-38 (alle partiell)

Erfindung Nr.3 umfasst den wie oben für "Erfindung 1" definierten Gegenstand, mit der Ausnahme, dass Erfindung Nr.2 sich auf humane T2-Gen Sequenzen und nicht auf humane T-Gen Sequenzen bezieht (siehe Fig. 11 und 16).

4. Ansprüche: 1-38 (all partially)

Erfindung Nr.4 umfasst den wie oben für "Erfindung 1" definierten Gegenstand, mit der Ausnahme, dass Erfindung Nr.4 sich auf murine T2-Gen Sequenzen und nicht auf humane T-Gen Sequenzen bezieht (siehe Fig. 12 und 13).

5. Ansprüche: 1-38 (alle partiell)

Erfindung Nr.5 umfasst den wie oben für "Erfindung 1" definierten Gegenstand, mit der Ausnahme, dass Erfindung Nr.5 sich auf humane T3-Gen Sequenzen und nicht auf humane T-Gen Sequenzen bezieht (siehe Fig. 17 und 18).

6. Ansprüche: 1-38 (alle partiell)

Erfindung Nr.6 umfasst den wie oben für "Erfindung 1" definierten Gegenstand, mit der Ausnahme, dass Erfindung Nr.6 sich auf murine T3-Gen Sequenzen und nicht auf humane T-Gen Sequenzen bezieht (siehe Fig. 19).

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 14-18 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/ tierischen Körpers beziehen und sich Anspruch 19 auf ein Diagnostizierverfahren, das am menschlichen/tierischen Körper vorgenommen wird, bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die der selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00583

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9807748	A	26-02-1998	EP	0825198 A	25-02-1998
			AU	4700997 A	06-03-1998
			EP	0920450 A	09-06-1999
WO 9824810	A	11-06-1998	AU	5662298 A	29-06-1998
			EP	0941239 A	15-09-1999
WO 9963080	A	09-12-1999	AU	4373599 A	20-12-1999
WO 9846747	A	22-10-1998	US	6103886 A	15-08-2000
WO 9512677	A	11-05-1995	AU	698878 B	12-11-1998
			AU	7993294 A	23-05-1995
			CA	2175692 A	11-05-1995
			EP	0725824 A	14-08-1996
			EP	0992580 A	12-04-2000
			EP	0992581 A	12-04-2000
			EP	0979867 A	16-02-2000
WO 9316178	A	19-08-1993	AU	2240492 A	25-01-1993
			AU	3665893 A	03-09-1993
			EP	0593580 A	27-04-1994
			WO	9300353 A	07-01-1993
WO 9638555	A	05-12-1996	AU	6123496 A	18-12-1996
			EP	0832222 A	01-04-1998
EP 0679716	A	02-11-1995	AU	8116494 A	13-06-1995
			CA	2153480 A	01-06-1995
			WO	9514772 A	01-06-1995

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

87

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference K 2800 - st	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE00/00583	International filing date (day/month/year) 28 February 2000 (28.02.00)	Priority date (day/month/year) 26 February 1999 (26.02.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 14/47		
Applicant DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 16 September 2000 (16.09.00)	Date of completion of this report 20 June 2001 (20.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE00/00583

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages 1-54, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages 1-38, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the drawings:  
pages 1/19-19/19, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 1-119, filed with the letter of 31 July 2000 (31.07.2000)

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☒ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☒ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☒ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE00/00583

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 4,6,7,14-19,21-31,33,35-37

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 6.7.21-31.33.35.37 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

See separate sheet.

- ☒ the claims, or said claims Nos. 4,14-19 are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 36

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE00/00583

## IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☒ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☐ not complied with for the following reasons:

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-35,37,38

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Boxes III and IV.3

Box III

Claims 6, 7, 21-29, 31, 33, 35 and 37 cannot be examined for novelty, inventive step or industrial applicability because the terms "T gene", "T2 gene" and "T3 gene" used therein are in-house names with no generally recognised technical meaning (see also Box VIII below). Claims 4 and 14-19 also cannot be examined because they are not supported by the description, and Claim 30 cannot be examined because the scope of protection is not clearly defined (see also Box VIII below).

Box IV.3

The International Preliminary Examining Authority (IPEA) agrees with the International Searching Authority (ISA) that, for the reasons given in Form PCT/ISA/206, the application fails to meet the requirement of unity of invention (PCT Rule 13.1 to 13.3). The application relates to six separate inventions which are not linked by a single general inventive concept.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/DE 00/00583

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	13	YES
	Claims	1-3, 5, 8-12, 20, 32, 34, 38	NO
Inventive step (IS)	Claims	13	YES
	Claims	1-3, 5, 8-12, 20, 32, 34, 38	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13, 19-35, 37, 38	YES
	Claims	14-18 (see Box VIII.5)	NO

### 2. Citations and explanations

Claim 1(j) and Claims 2 and 3 cannot be considered novel over NCI-CGAP (Accession No. AI090184) (document D1) because there is a 100% match over 487 base pairs with the sequence according to SEQ.ID.No. 11.

Even without document D1, feature (j) in Claim 1 cannot be considered novel because, owing to the terms used in feature (j), this part of Claim 1 covers all hitherto known DNA sequences (the term "fragment" may also imply individual nucleotides). Consequently Claims 5, 8, 9, 11, 20 and 38 also lack novelty. The novelty of Claim 10 is questionable on account of Motif 3.

Claim 12 does not contain any technical features that might serve to delimit the claimed antibody against hitherto available antibodies.

Claim 32 cannot be considered novel because of the second alternative ("or an amino acid sequence which differs from the amino acid sequence given in Figure 1 by virtue of one or more amino acids").

Claim 34 cannot be considered novel because of (*inter alia*) the use of the term "fragment".

Thus, Claims 1-3, 5, 8-12, 20, 32, 34 and 38 all fail to meet the requirements of PCT Article 33(2) and (3).

In the light of the available prior art, Claim 13 appears to be novel and inventive.

## VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. The terms "T gene", "T protein", "T2 gene", "T2 protein", "T3 gene" and "T3 protein" are in-house names which do not appear to have any generally recognised technical meaning. Therefore any claims which contain one or more of these terms but no other technical features defining them are unclear.
2. Claim 4 is not supported by the description because the description does not mention ribozymes.
3. The scope of protection of Claim 30 is unclear because the phrase "statistically significant amino acid sequence homology" is vague and open to different interpretations. The same applies to the terms "derivative" and "bioprecursor".
4. The applicant should note that, in order to meet the requirement of PCT Article 33(4), the postulated function of the sequences claimed in the application should be supported by technical facts or data. Moreover, the claimed sequences must be shown to have a special function if they are to be considered inventive; otherwise the technical contribution of the international application can only be regarded as the provision of new sequences, which is not inventive. The application fails to provide a person skilled in the art with sufficiently informative facts or data relating to the activity of the claimed sequences. Claims 14-19 thus have no support in the description. The fact that the description merely repeats the wording of the claims does not constitute support within the meaning of PCT Article 6; rather, the support must be of a technical nature (see also PCT Examination Guidelines, Chapter III-6.3).
5. Claims 14-18 relate to subject matter which, in the opinion of the IPEA, falls under PCT Rule 67.1(iv). Consequently no expert opinion has been established regarding the industrial applicability of the subject matter of these claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

SCHÜSSLER, Andrea et al  
HUBER & SCHÜSSLER  
Truderinger Strasse 246  
D-81825 München  
ALLEMAGNE

Huber & Schüssler  
Patentanwälte  
21. JUNI 2001

Frist: .....

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr)

20.06.2001

## PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG  
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNGSBERICHTS  
(Regel 71.1 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  
K 2800 - st

### WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE00/00583

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  
28/02/2000

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  
26/02/1999

Anmelder

DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFE

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

#### 4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Büchler, S

Tel. +49 89 2399-8090




# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K 2800 - st	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00583	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/02/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 26/02/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07K14/47		
Anmelder DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFE		
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.</p>		
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts</li><li>II <input type="checkbox"/> Priorität</li><li>III <input checked="" type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</li><li>IV <input checked="" type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</li><li>V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</li><li>VI <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen</li><li>VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</li><li>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</li></ul>		
Datum der Einreichung des Antrags  16/09/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  20.06.2001	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  SCHEFFZYK, I  Tel. Nr. +49 89 2399 8602	



**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-54                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-38                      ursprüngliche Fassung

**Zeichnungen, Blätter:**

1/19-19/19              ursprüngliche Fassung

**Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten:**

1-119, eingereicht mit Schreiben vom 31.07.00.

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☒ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☒ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☒ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☒ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:
- ☐ Ansprüche,      Nr.:
- ☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 4,6,7, 14-19,21-31,33, 35-37.

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
  - ☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 6,7,21-31,33,35,37 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):  
**siehe Beiblatt**
  - ☒ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 4, 14-19 sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
  - ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 36 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
  - ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
  - ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
  - ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
  - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
  - ☒ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
  - ☐ erfüllt ist
  - ☐ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:
  - ☐ alle Teile.
  - ☒ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. 1-35,37,38 (alle partiell,,nämlich insoweit sich die Ansprüche auf die in Fig. -8 oder 14 und 15 gezeigten Sequenzen beziehen) beziehen.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	13
	Nein: Ansprüche	1-3,5,8-12,20,32,34,38
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	13
	Nein: Ansprüche	1-3,5,8-12,20,32,34,38
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-13,19-35,37,38
	Nein: Ansprüche	14-18: siehe Sektion VIII/5).

**2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt**

**VI. Bestimmte angeführte Unterlagen**

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

**siehe Beiblatt**

**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

**siehe Beiblatt**

**SEKTION III-----**

Ansprüche 6, 7, 21-29, 31, 33, 35, 37 sind hinsichtlich Neuheit, erfinderischer Tätigkeit und gewerblicher Anwendbarkeit nicht prüfbar, da die in diesen Ansprüchen verwendeten Begriffe "T Gen, T2 Gen bzw. T3 Gen" lediglich Eigennamen sind, die keine allgemein anerkannte technische Bedeutung haben (siehe auch Sektion VIII). Desweiteren sind Ansprüche 4 und 14-19 nicht von der Beschreibung gestützt, so dass auch diese Ansprüche nicht prüfbar sind. Darüberhinaus ist der Schutzzumfang des Anspruchs 30 völlig unklar (siehe auch Sektion VIII).

**SEKTION IV-----**

Die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde stimmt mit der internationalen Recherchenbehörde überein, dass vorliegende Anmeldung nicht einheitlich ist (Regel 13.1-13.3 PCT). Demnach vertritt die mit der internationalen Prüfung beauftragte Behörde ebenfalls die Auffassung, dass die vorliegende Anmeldung wegen den auf dem Formblatt PCT/ISA 206 genannten Gründen nicht die Erfordernisse der Regel 13.1-13.3 PCT erfüllt sondern 6 einzelne Erfindungen umfasst, die nicht durch eine gemeinsame erfinderische Idee miteinander verbunden sind.

**SEKTION V-----**

Neuheit der Ansprüche 1(j), 2, 3 gegenüber NCI-CGAP, Accession no. AI090184 (1) kann nicht anerkannt werden (100% Übereinstimmung mit der in SEQ.ID.N. 11 gezeigten Sequenz über 487bp).

Bezüglich Anspruch 1(j) wird darüberhinaus festgestellt, dass selbst in Abwesenheit von (1) Neuheit dieses Anspruchs keinesfalls anerkannt werden könnte, denn aufgrund der in Anspruch 1(j) verwendeten Begriffe umfasst dieser Teil des Anspruchs jede bisher bekannte DNA-Sequenz (der Begriff "Fragment" beinhaltet z.B. auch einzelne Nukleotide). Ansprüche 5, 8, 9, 11, 20 und 38 sind demnach auch nicht neu. Darüberhinaus ist Neuheit des Anspruchs 10 wegen Motiv 3 auch fraglich.

Anspruch 12 enthält kein technisches Merkmal, welches geeignet wäre den beanspruchten Antikörper von bisher zur Verfügung stehenden Antikörpern abzugrenzen. (gerichtet?)

Anspruch 32 kann aufgrund der zweiten Alternative ("oder eine Aminosäuresequenz, die sich von der Aminosäuresequenz in Figur 1 in einer oder mehreren Aminosäuren unterscheidet") nicht als neu betrachtet werden.

Das gilt auch für Anspruch 34, u.a. wegen des darin verwendeten Begriffes "Fragment".

Zusammenfassend gilt: Ansprüche 1-3,5, 8-12, 20, 32, 34, 38 erfüllen nicht die Erfordernisse des Art. 33(2)(3) PCT.

In Anbetracht des zur Verfügung stehenden Stands der Technik scheint Anspruch 13 neu und erfinderisch zu sein.

SEKTION VI-----

WO 99/63080

SEKTION VIII-----

- 1). Die Begriffe "T-Gen bzw. T-Protein", "T2 Gen oder T2 Protein" oder "T3 Gen oder T3 Protein" haben offensichtlich keine allgemein anerkannte technische Bedeutung sondern sind lediglich interne Eigennamen. Demnach sind Ansprüche, die einen oder mehrere dieser Begriffe enthalten jedoch keine weiteren technischen Merkmale, die geeignet wären diese Begriffe zu kennzeichnen aufweisen völlig unklar.
- 2). Anspruch 4 ist durch die Beschreibung nicht gestützt, denn Ribozyme werden in dieser nicht beschrieben.
- 3). Der Schutzzumfang des Anspruchs 30 ist sehr vage, denn der Ausdruck



"statistisch signifikante Aminosäuresequenzhomologie" ist vage und interpretationsfähig sowie die Begriffe "Derivat" und "Bioprecursor".

- 4). Die Anmelderin wird darauf hingewiesen, dass die postulierte Funktion der beanspruchten Sequenzen in der Anmeldung durch technische Fakten/Daten untermauert werden muss, damit die Erfordernisse des Artikels 33(4) PCT erfüllt sind. Zudem ist eine spezielle Funktion der beanspruchten Sequenzen auch zur Begründung einer erfinderischen Tätigkeit erforderlich, da ansonsten der technische Beitrag vorliegender internationaler Anmeldung lediglich in der Bereitstellung neuer Sequenzen gesehen werden kann, was selbstverständlich nicht als erfinderisch betrachtet werden kann. Die vorliegende Anmeldung versäumt jedoch dem fachkundigen Leser Fakten/Daten zu liefern, welche ihn bezüglich der Aktivität der beanspruchten Sequenzen zufriedenstellend informieren würden. Infolgedessen sind auch Ansprüche 14-19 nicht durch die Beschreibung gestützt (in diesem Zusammenhang möchte die mit der vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde die Anmelderin darauf hinweisen, dass die reine Wiedergabe des Wortlauts der Ansprüche in der Beschreibung nicht als Stützung der Ansprüche im Sinne von Art. 6 PCT betrachtet werden kann sondern dass die Stützung technischer Natur sein muss! Siehe auch Richtlinie C-III 6.3 PCT).
- 5). Die Ansprüche 14-18 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

15 T

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 22 JUN 2001

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)


Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K 2800 - st	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00583	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/02/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26/02/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07K14/47		
Anmelder DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFE		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  16/09/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  20.06.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  SCHEFFZYK, I  Tel. Nr. +49 89 2399 8602



**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-54                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-38                      ursprüngliche Fassung

**Zeichnungen, Blätter:**

1/19-19/19              ursprüngliche Fassung

**Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten:**

1-119, eingereicht mit Schreiben vom 31.07.00.

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☒ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☒ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☒ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☒ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:
- ☐ Ansprüche,      Nr.:
- ☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 4,6,7, 14-19,21-31,33, 35-37.

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
  - ☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 6,7,21-31,33,35,37 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):  
**siehe Beiblatt**
  - ☒ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 4, 14-19 sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
  - ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 36 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
  - ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:  
☐ die Ansprüche eingeschränkt.  
☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.  
☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.  
☒ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3  
☐ erfüllt ist  
☐ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:  
☐ alle Teile.  
☒ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. 1-35,37,38 (alle partiell, nämlich insoweit sich die Ansprüche auf die in Fig. -8 oder 14 und 15 gezeigten Sequenzen beziehen) beziehen.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	13
	Nein: Ansprüche	1-3,5,8-12,20,32,34,38
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	13
	Nein: Ansprüche	1-3,5,8-12,20,32,34,38
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-13,19-35,37,38
	Nein: Ansprüche	14-18: siehe Sektion VIII/5).

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**

**VI. Bestimmte angeführte Unterlagen**

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

**siehe Beiblatt**

**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

**siehe Beiblatt**

**SEKTION III-----**

Ansprüche 6, 7, 21-29, 31, 33, 35, 37 sind hinsichtlich Neuheit, erfinderischer Tätigkeit und gewerblicher Anwendbarkeit nicht prüfbar, da die in diesen Ansprüchen verwendeten Begriffe "T Gen, T2 Gen bzw. T3 Gen" lediglich Eigennamen sind, die keine allgemein anerkannte technische Bedeutung haben (siehe auch Sektion VIII). Desweiteren sind Ansprüche 4 und 14-19 nicht von der Beschreibung gestützt, so dass auch diese Ansprüche nicht prüfbar sind. Darüberhinaus ist der Schutzzumfang des Anspruchs 30 völlig unklar (siehe auch Sektion VIII).

**SEKTION IV-----**

Die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde stimmt mit der internationalen Recherchenbehörde überein, dass vorliegende Anmeldung nicht einheitlich ist (Regel 13.1-13.3 PCT). Demnach vertritt die mit der internationalen Prüfung beauftragte Behörde ebenfalls die Auffassung, dass die vorliegende Anmeldung wegen den auf dem Formblatt PCT/ISA 206 genannten Gründen nicht die Erfordernisse der Regel 13.1-13.3 PCT erfüllt sondern 6 einzelne Erfindungen umfasst, die nicht durch eine gemeinsame erfinderische Idee miteinander verbunden sind.

**SEKTION V-----**

Neuheit der Ansprüche 1(j), 2, 3 gegenüber NCI-CGAP, Accession no. AI090184 (1) kann nicht anerkannt werden (100% Übereinstimmung mit der in SEQ.ID.N. 11 gezeigten Sequenz über 487bp).

Bezüglich Anspruch 1(j) wird darüberhinaus festgestellt, dass selbst in Abwesenheit von (1) Neuheit dieses Anspruchs keinesfalls anerkannt werden könnte, denn aufgrund der in Anspruch 1(j) verwendeten Begriffe umfasst dieser Teil des Anspruchs jede bisher bekannte DNA-Sequenz (der Begriff "Fragment" beinhaltet z.B. auch einzelne Nukleotide). Ansprüche 5, 8, 9, 11, 20 und 38 sind demnach auch nicht neu. Darüberhinaus ist Neuheit des Anspruchs 10 wegen Motiv 3 auch fraglich.

Anspruch 12 enthält kein technisches Merkmal, welches geeignet wäre den beanspruchten Antikörper von bisher zur Verfügung stehenden Antikörpern abzugrenzen. (gerichtet?)

Anspruch 32 kann aufgrund der zweiten Alternative ("oder eine Aminosäuresequenz, die sich von der Aminosäuresequenz in Figur 1 in einer oder mehreren Aminosäuren unterscheidet") nicht als neu betrachtet werden.

Das gilt auch für Anspruch 34, u.a. wegen des darin verwendeten Begriffes "Fragment".

Zusammenfassend gilt: Ansprüche 1-3,5, 8-12, 20, 32, 34, 38 erfüllen nicht die Erfordernisse des Art. 33(2)(3) PCT.

In Anbetracht des zur Verfügung stehenden Stands der Technik scheint Anspruch 13 neu und erfinderisch zu sein.

SEKTION VI-----

WO 99/63080

SEKTION VIII-----

- 1). Die Begriffe "T-Gen bzw. T-Protein", "T2 Gen oder T2 Protein" oder "T3 Gen oder T3 Protein" haben offensichtlich keine allgemein anerkannte technische Bedeutung sondern sind lediglich interne Eigennamen. Demnach sind Ansprüche, die einen oder mehrere dieser Begriffe enthalten jedoch keine weiteren technischen Merkmale, die geeignet wären diese Begriffe zu kennzeichnen aufweisen völlig unklar.
- 2). Anspruch 4 ist durch die Beschreibung nicht gestützt, denn Ribozyme werden in dieser nicht beschrieben.
- 3). Der Schutzzumfang des Anspruchs 30 ist sehr vage, denn der Ausdruck



"statistisch signifikante Aminosäuresequenzhomologie" ist vage und interpretationsfähig sowie die Begriffe "Derivat" und "Bioprecursor".

- 4). Die Anmelderin wird darauf hingewiesen, dass die postulierte Funktion der beanspruchten Sequenzen in der Anmeldung durch technische Fakten/Daten untermauert werden muss, damit die Erfordernisse des Artikels 33(4) PCT erfüllt sind. Zudem ist eine spezielle Funktion der beanspruchten Sequenzen auch zur Begründung einer erfinderischen Tätigkeit erforderlich, da ansonsten der technische Beitrag vorliegender internationaler Anmeldung lediglich in der Bereitstellung neuer Sequenzen gesehen werden kann, was selbstverständlich nicht als erfinderisch betrachtet werden kann. Die vorliegende Anmeldung versäumt jedoch dem fachkundigen Leser Fakten/Daten zu liefern, welche ihn bezüglich der Aktivität der beanspruchten Sequenzen zufriedenstellend informieren würden. Infolgedessen sind auch Ansprüche 14-19 nicht durch die Beschreibung gestützt (in diesem Zusammenhang möchte die mit der vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde die Anmelderin darauf hinweisen, dass die reine Wiedergabe des Wortlauts der Ansprüche in der Beschreibung nicht als Stützung der Ansprüche im Sinne von Art. 6 PCT betrachtet werden kann sondern dass die Stützung technischer Natur sein muss! Siehe auch Richtlinie C-III 6.3 PCT).
- 5). Die Ansprüche 14-18 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

# PCI

## ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vorname, Nachname, Geburtsdatum und -ort auszufüllen	
Internationales Aktenzeichen	09/914549
Internationales Anmeldedatum	
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) K 2800 - st	

**Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG**  
An der Entwicklung des Nervensystems beteiligtes Protein (TP)

### Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Deutsches Krebsforschungszentrum  
Stiftung des öffentlichen Rechts  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
DE

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):  
DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):  
DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☒ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

### Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Poustka, Annemarie  
Werderstraße 36  
69120 Heidelberg  
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):  
AT

Sitz oder Wohnsitz (Staat):  
DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

### Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Schübler, Dr., Andrea  
Patentanwälte Huber & Schübler  
Truderinger Str. 246  
81825 München

Telefonnr.:  
0 89/42 72 47 48

Telefaxnr.:  
0 89/42 72 47 49

Fernschreibnr.:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Coy, Johannes  
In den Schwarzen Gärten 1  
63762 Grossostheim  
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):  
DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):  
DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- |  |  |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien                          | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien                          | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich                        | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien                        | <input checked="" type="checkbox"/> LV Letland   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan                     | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina               | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados                          | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien                         | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien                         | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus                           | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada                            | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein  | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China                             | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba                              | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik             | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien  |
| <input type="checkbox"/> DE Deutschland                                  | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark                          | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan   |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland                           | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden  |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien                           | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur  |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland                          | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich            | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei  |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien                          | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana                             | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia                            | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> GW Guinea-Bissau                     | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei  |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien                          | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn                            | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine   |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien                        | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel                            | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island                            |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan                             | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia                             | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam   |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan                       | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien                                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea                    |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan                        |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia                       |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka                         |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia                           |  |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines nationalen Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH		<input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		ationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 26.02.1999	199 08 423.8	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

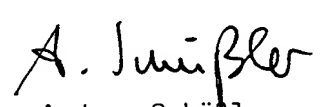
☒ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) **(1)** bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)

\* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARJPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedsstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE			
Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden)		Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche: Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):	
ISA /		Datum (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen Staat (oder regionales Amt)

Feld Nr. VIII KONTROLLISTE: EINREICHUNGSSPRACHE	
Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:
Antrag : 4	1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 54	2. <input type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht
Ansprüche : 8	3. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht: Aktenzeichen (falls vorhanden):
Zusammenfassung : 1	4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
Zeichnungen : 124	5. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet:
Sequenzprotokollteil der Beschreibung : -	6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:
Blattzahl insgesamt : 191	7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material
	8. <input type="checkbox"/> Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form
	9. <input checked="" type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auflühren): Scheck,

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch
--	--

Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS	
Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.	
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-end;"> <div style="text-align: center;">   <b>Dr. Andrea Schüller</b>              Patentanwältin           </div> <div style="text-align: right;">             München, 28. Februar 2000           </div> </div>	

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> eingegangen:  <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen	
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:	

Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/

PCT

KAPITEL II

## ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:  
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird.

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA	Eingangsdatum des ANTRAGS
----------------------	---------------------------

<b>Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG</b>		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K 2800 sch/1a
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00583	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/02/2000	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 26/02/1999
Bezeichnung der Erfindung An der Entwicklung des Nervensystems beteiligtes Protein (TP)		
<b>Feld Nr. II ANMELDER</b>		
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)  Deutsches Krebsforschungszentrum Stiftung des öffentlichen Rechts Im Neuenheimer Feld 280 D-69120 Heidelberg		Telefonnr.:  Telefaxnr.:  Fernschreibnr.:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)  POUSTKA, Annemarie Werderstraße 36 D-69120 Heidelberg		
Staatsangehörigkeit (Staat): AT	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)  COY, Johannes In den Schwarzen Gärten 1 D-63762 Grossostheim		
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
<input type="checkbox"/> Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.		

## Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person ist ☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter  
 und ☒ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.  
☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.  
☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Schübler, Dr., Andrea  
 Patentanwälte Huber & Schübler  
 Truderinger Str. 246  
 81825 München

Telefonnr.:

0 89/42 72 47 48

Telefaxnr.:

0 89/42 72 47 49

Fernschreibnr.:

☐ Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

## Feld Nr. IV ERKLÄRUNG BETREFFEND ÄNDERUNGEN

Der Anmelder wünscht, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde\*

- i) ☒ die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung aufnimmt.
- ii) ☐ die Änderungen nach Artikel 34
- ☐ der Beschreibung (Änderungen liegen bei)
  - ☐ der Ansprüche (Änderungen liegen bei)
  - ☐ der Zeichnungen (Änderungen liegen bei)
- berücksichtigt.
- iii) ☐ die beim Internationalen Büro eingereichten Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 berücksichtigt (Kopie liegt bei).
- iv) ☐ die Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 nicht berücksichtigt, sondern als überholt ansieht.
- v) ☐ den Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufschiebt, sofern die Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 d)). (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)

\* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

## Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

- ☒ Der Anmelder benennt als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II des PCT gebunden sind) ausgenommen .....
- (Möchte der Anmelder bestimmte Staaten nicht auswählen, sind die Namen oder Zweibuchstaben-Codes dieser Staaten auf den obenstehenden Zeilen anzugeben.)

## Feld Nr. VI KONTROLLISTE

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung bei:

- |  |   |         |
|--|---|---------|
| 1. Änderungen nach Artikel 34            |   |         |
| Beschreibung                             | : | Blätter |
| Ansprüche                                | : | Blätter |
| Zeichnungen                              | : | Blätter |
| 2. Begleitschreiben zu den               |   |         |
| Änderungen nach Artikel 34               | : | Blätter |
| 3. Kopie der Änderungen nach Artikel 19  | : | Blätter |
| 4. Kopie einer Erklärung nach Artikel 19 | : | Blätter |
| 5. Sonstige (einzeln auflühren):         | : | Blätter |

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

erhalten      nicht erhalten

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- |  |   |
|--|---|
| 1. <input type="checkbox"/> unterzeichnete gesonderte Vollmacht        | 4. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung |
| 2. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht            | 5. <input checked="" type="checkbox"/> sonstige (einzeln auflühren):    |
| 3. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen der Unterschrift | Scheck  |

## Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

A. Schübler

Dr. Andrea Schübler  
Patentanwältin

München, 14. September 2000

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1.b):

3. <input type="checkbox"/> Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung.	<input type="checkbox"/> Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet
--	---

4. ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:



KN

PCT

ORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : C07K 14/47, C12N 15/12, 9/00, 15/11, C07K 16/18, A61K 38/17, A61P 25/00, C12Q 1/68, G01N 33/68, A01K 67/027, C12N 5/10, G01N 33/50</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/50451</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 31. August 2000 (31.08.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/00583</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Februar 2000 (28.02.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 08 423.8 26. Februar 1999 (26.02.99) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): POUSTKA, Annemarie [AT/DE]; Werderstrasse 36, D-69120 Heidelberg (DE). COY, Johannes [DE/DE]; In den Schwarzen Gärten 1, D-63762 Grossostheim (DE).</p> <p>(74) Anwalt: SCHÜSSLER, Andrea; Huber &amp; Schüßler, Trud- eringer Strasse 246, D-81825 München (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</p>
<p>(54) Title: PROTEIN (TP) THAT IS INVOLVED IN THE DEVELOPMENT OF THE NERVOUS SYSTEM</p> <p>(54) Bezeichnung: AN DER ENTWICKLUNG DES NERVENSYSTEMS BETEILIGTES PROTEIN (TP)</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Disclosed are a protein (TP) and proteins which are related thereto. Said proteins are involved in the development of the nervous system, especially the central nervous system, and are expressed in a tissue-specific and development-specific manner. The invention also relates to DNA sequences that code said proteins and antibodies or fragments thereof which are directed against said proteins. The invention further relates to antisense RNA or ribozymes which are directed against the expression of the proteins. Disclosed are medicaments and diagnostic processes in which the above-mentioned compounds are used. The invention further relates to a non-human mammal whose TP-coding gene is modified.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Beschrieben werden ein Protein (TP) und dazu verwandte Proteine, die an der Entwicklung des Nervensystems, insbesondere des ZNS, beteiligt sind und gewebe- und entwicklungsspezifisch exprimiert werden, sowie diese Proteine codierende DNA-Sequenzen. Beschrieben werden ferner gegen diese Proteine gerichtete Antikörper oder Fragmente davon, sowie gegen die Expression dieser Proteine gerichtete Antisense-RNA bzw. Ribozyme. Schliesslich werden Arzneimittel und Diagnoseverfahren beschrieben, bei denen die vorstehenden Verbindungen zur Anwendung kommen. Ausserdem wird ein nicht-menschliches Säugetier beschrieben, dessen für TP codierendes Gen verändert ist.</p>		

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Anmelder: Deutsches Krebsforschungszentrum  
Unser Zeichen: K 2800 - sch / msl

### **An der Entwicklung des Nervensystems beteiligtes Protein (TP)**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Protein (T-Protein) und dazu verwandte Proteine, die an der Entwicklung des Nervensystems beteiligt sind und gewebe- und entwicklungsspezifisch exprimiert werden, die nachstehend beschriebenen Varianten dieser Proteine sowie diese Proteine codierende DNA-Sequenzen. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner gegen diese Proteine gerichtete Antikörper oder Fragmente davon, sowie gegen die Expression dieser Proteine gerichtete Antisense-RNAs bzw. Ribozyme. Schließlich betrifft die vorliegende Erfindung Arzneimittel und Diagnoseverfahren, bei denen die vorstehenden Verbindungen zur Anwendung kommen.

Mutationen in Genen, die eine Rolle bei der Bildung und Aufrechterhaltung des Nervensystems spielen, sind von größter wissen- und wirtschaftlicher Bedeutung, da Erkrankungen am Nervensystem, insbesondere ZNS, sehr häufig vorkommen, oft durch einen schweren, zum Teil tödlichen Krankheitsverlauf gekennzeichnet sind und bisher nur sehr begrenzt therapierbar sind. Mit dem Anstieg der Lebenserwartung ist eine drastische Zunahme von neurologischen und psychischen Erkrankungen verbunden. Diese verursachen eine starke Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Personen sowie erhebliche Kosten sowohl für den Betroffenen als auch für die Gesellschaft.

Die Isolierung und Analyse für das Nervensystem spezifischer Gene bietet eine gute Möglichkeit, Erkrankungen, wie z.B. Schizophrenie, Alzheimer, Autismus, manische Depression und mentale Retardierungen untersuchen und schließlich auch behandeln zu können.

Somit liegt der vorliegenden Erfindung das technische Problem zugrunde, Mittel bereitzustellen, mit denen Störungen bei der Entwicklung und Funktion des Nervensystems diagnostiziert und

gegebenenfalls therapiert werden können.

Die Lösung dieses technischen Problems wird durch die Bereitstellung der in den Patentansprüchen gekennzeichneten Ausführungsformen erzielt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine DNA-Sequenz, die ein Protein codiert, das an der Entwicklung und Funktion des Nervensystems, insbesondere des ZNS, beteiligt ist und gewebe- und entwicklungsspezifisch exprimiert wird, wobei die DNA-Sequenz folgende DNA-Sequenzen umfaßt:

- (a) die DNA-Sequenz von Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5, Fig. 6, Fig. 7 oder Fig. 8;
- (b) die DNA-Sequenz von Fig. 9 oder Fig. 10;
- (c) die DNA-Sequenz von Fig. 11;
- (d) die DNA-Sequenz von Fig. 12 oder Fig. 13;
- (e) die DNA-Sequenz von Fig. 14 oder Fig. 15,
- (f) die DNA-Sequenz von Fig. 16,
- (g) die DNA-Sequenz von Fig. 17 oder 18,
- (h) die DNA-Sequenz von Fig. 19,
- (i) eine mit (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) oder (h) hybridisierende DNA-Sequenz;
- (j) Varianten, Derivate, Vorläufer oder Fragmente der DNA-Sequenz von (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) oder (i); oder
- (k) eine DNA-Sequenz, die sich von der DNA-Sequenz von (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i) oder (j) aufgrund der Degeneration des genetischen Codes unterscheidet.

Die vorliegende Erfindung beruht auf der Isolierung einer humanen DNA-Sequenz (Gen "T" oder T-Gen genannt; siehe die Figuren 1-8, das das Protein TP codiert), wobei sich herausstellte, daß das von dieser DNA-Sequenz codierte Protein im Nervensystem benötigt wird. Dabei ist die Expression des dieses Protein codierenden Gens im Nervensystem erhöht. Die Sequenzanalyse ergab, daß es sich hierbei um ein neues Gen handelt. Darüber hinaus konnten weitere Gene isoliert werden, die

Homologien zu diesem Gen aufweisen (murines Gen "T", Figuren 9 und 10; humanes Gen "T2", Figur 16; humanes Gen "T3", Figuren 17 und 18; murines Gen T2, Figuren 12 und 13; murines Gen T3, Fig. 19). Das T-Gen, T2-Gen und T3-Gen stellen, wie nachfolgend bezeichnet, Mitglieder der T-(Gen)-Familie dar und stammen bevorzugt aus Vertebraten, wie Mensch, Maus oder Ratte. Defekte in diesen Genen führen zu Einschränkungen der Funktionen des Nervensystems, insbesondere des ZNS. Desweiteren üben diese Gene eine wichtige Funktion bei der Kontrolle des Zellwachstums aus und Veränderungen in diesen Genen bzw. deren Expression führen zu Fehlern in der Kontrolle des Zellwachstums, beispielsweise auch zur Tumorbildung, insbesondere des Neuroblastoms. Von dieser Krebserkrankung sind fast ausschließlich kleinere Kinder bis ca. 8 Jahre betroffen. In 25 bis 30 Prozent der Fälle treten die ersten Anzeichen bereits innerhalb der ersten 12 Lebensmonate auf. Beim Neuroblastom entarten sehr junge Zellen des autonomen Nervensystems. Da diese Nerven an der Rückseite des Bauchraums und des Brustkorbes entlanglaufen, treten die meisten Neuroblastome im Bauch-, Becken-, Brust- oder Halsbereich auf. Mehr als die Hälfte der Erkrankungen gehen vom Nebennierenmark aus, welches auch von Nervenzellen gebildet wird. Zeichen, die beim Kleinkind auf ein Neuroblastom hinweisen können, sind Knoten, Schwellungen, Knochenschmerzen, Hinken, Müdigkeit, Fieber, Blässe, Schwitzen, hartnäckiger Husten, Blutergüsse ums Auge. Vom Arzt diagnostiziert werden kann ein Neuroblastom durch Blut-, Urin- und Ultraschalluntersuchungen sowie durch Entnahme von Biopsien aus dem Tumor und eine Knochenmarksuntersuchung. Ist der genaue Sitz der Geschwulst diagnostiziert, wird sie operativ entfernt. Problematisch ist die frühe Bildung von Metastasen. Durch die Isolation und Analyse des T-Gens ist es nun möglich, neuartige Diagnose- und Therapiemaßnahmen für das Neuroblastom zu entwickeln. Hierdurch wird es dann möglich, eine frühzeitige Diagnose der Krebserkrankung durchzuführen und Therapieformen zu etablieren, die verbesserte Heilungschancen verheißen.

Desweiteren führen Mutationen in Genen der T-Gen-Familie zu Entwicklungs- und Differenzierungsstörungen des Nervensystems,

insbesondere des Gehirns. Dies führt in vielen Fällen zu geistigen Erkrankungen, z.B. mentalen Retardierungen oder Alzheimer. Das T-Gen übt auch eine wichtige Rolle bei der Verschaltung einzelner Gehirnnareale, z.B. Vorder- und Mittelhirn, aus. Mutationen in diesem Gen führen in einigen Fällen zu schizophrenen Erkrankungen oder Autismussyndromen. Mit Hilfe der humanen und murinen Gene können wichtige, prinzipielle Rückschlüsse auf die Entstehung des Nervensystems und insbesondere des Gehirns gezogen werden. Hierbei bieten sich gute Ansatzpunkte für die Erforschung krankhafter Veränderungen des Nervensystems und insbesondere des Gehirns.

Mit Hilfe der genomischen Sequenzen können Patienten auf mögliche Mutationen hin einfacher untersucht werden. Die genomischen Sequenzen des T-Gens sind besonders dann von Vorteil, wenn wenig (Tumor)material für die Analyse zur Verfügung steht. Hierdurch ist es beispielsweise möglich, schon kleinste Tumoren auf Mutationen in diesem Gen zu untersuchen. Weiterhin eröffnet es die Möglichkeit, eine Therapie (insbesondere Bestrahlungs- und/oder Chemotherapie) auf ihren Erfolg hin zu überprüfen, da im Blut zirkulierende Tumorzellen mit genomischen Primern, die spezifisch für die genomische DNA sind, durch eine PCR-Reaktion detektiert werden können.

Der in der vorliegenden Erfindung verwendete Begriff "hybridisieren" bezieht sich auf konventionelle Hybridisierungsbedingungen, vorzugsweise auf Hybridisierungsbedingungen, bei denen als Lösung 5xSSPE, 1% SDS, 1xDenhardts-Lösung verwendet wird und die Hybridisierungstemperaturen zwischen 35°C und 70°C, vorzugsweise bei 65°C liegen. Nach der Hybridisierung wird vorzugsweise zuerst mit 2xSSC, 1% SDS und danach mit 0,2xSSC bei Temperaturen zwischen 35°C und 70°C, vorzugsweise bei 65°C gewaschen (zur Definition von SSPE, SSC und Denhardts-Lösung siehe Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2. Ausgabe, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor NY (1989)). Besonders bevorzugt sind stringente Hybridisierungsbedingungen, wie sie beispielsweise in Sambrook et al., supra, beschrieben sind.

Die in der vorliegenden Erfindung verwendeten Begriffe "Varianten" oder "Fragment" umfassen DNA-Sequenzen, die sich gegenüber den in den Figuren angegebenen Sequenzen durch Deletion(en), Insertion(en), Austausch(e) und/oder andere im Stand der Technik bekannte Modifikationen unterscheiden bzw. ein Fragment des ursprünglichen Nucleinsäuremoleküls umfassen, wobei das durch diese DNA-Sequenzen codierte Protein bzw. Peptid noch die vorstehend erwähnten Eigenschaften aufweist. Es zählen deshalb funktionelle Äquivalente, Derivate, Vorläufer (bioprecursors) dazu. Unter Derivaten sind beispielsweise Mutationsderivate (erzeugt durch z.B. Deletionen oder Insertionen), Fusionen, Allelvarianten, Muteine und Spleißvarianten zu verstehen. Zwei ausgesuchte Beispiele von solchen Spleißvarianten sind in den Fig. 14 und 15 gezeigt. Verfahren zur Erzeugung der vorstehenden Änderungen in der Nucleinsäuresequenz sind dem Fachmann bekannt und in Standardwerken der Molekularbiologie beschrieben, beispielsweise in Sambrook et al., supra. Der Fachmann ist auch in der Lage, zu bestimmen, ob ein von einer so veränderten Nucleinsäuresequenz codiertes Protein noch über die vorstehend erwähnten Eigenschaften verfügt.

In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine DNA-Sequenz, die ein Protein codiert, das die Aminosäuresequenz von Fig. 1, Fig. 9, Fig. 11, Fig. 12, Fig. 13, Fig. 14, Fig. 15, Fig. 16, Fig. 17, Fig. 18 oder Fig. 19 umfaßt, wobei das Protein die vorstehend definierte biologische Aktivität hat.

Durch die Erniedrigung oder Hemmung der Expression der vorstehend beschriebenen DNA-Sequenzen, kann die Synthese der von diesen codierten Proteine, beispielsweise des T-Proteins, verringert oder eliminiert werden, was beispielsweise bei bestimmten Krankheitszuständen wünschenswert ist. Daher betrifft eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung Antisense-RNA, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie zu den vorstehenden DNA-Sequenzen komplementär ist und die Synthese des von diesen DNA-Sequenzen codierten Proteins

verringern oder hemmen kann und ein Ribozym, das dadurch gekennzeichnet, daß es zu einem Teil der vorstehenden DNA-Sequenzen und an die von diesen DNA-Sequenzen transkribierte RNA spezifisch binden und diese spalten kann, wodurch die Synthese des von diesen DNA-Sequenzen codierten Proteins verringert oder gehemmt wird. Vorzugsweise sind diese Antisense-RNAs und Ribozyme zu einer codierenden Region der mRNA komplementär. Der Fachmann ist in der Lage, ausgehend von den offenbarten DNA-Sequenzen, geeignete Antisense-RNAs herzustellen und anzuwenden. Geeignete Vorgehensweisen sind beispielsweise in EB-B1 0 223 399 oder EP-A1 0 458 beschrieben. Ribozyme sind RNA-Enzyme und bestehen aus einem einzelnen RNA-Strang. Diese können andere RNAs intermolekular spalten, beispielsweise die von den erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen transkribierten mRNAs. Diese Ribozyme müssen prinzipiell über zwei Domänen verfügen, (1) eine katalytische Domäne und, (2) eine Domäne, die zu der Ziel-RNA komplementär ist und an diese binden kann, was die Voraussetzung für eine Spaltung der Ziel-RNA ist. Ausgehend von in der Literatur beschriebenen Vorgehensweisen ist es inzwischen möglich, spezifische Ribozyme zu konstruieren, die eine gewünschte RNA an einer bestimmten, vorgewählten Stelle schneiden (siehe beispielsweise Tanner et al., in: Antisense Research and Applications, CRC Press, Inc. (1993), 415-426).

Die erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen bzw. die die vorstehend beschriebenen Antisense-RNAs oder Ribozyme codierenden DNAs können auch in einen Vektor bzw. Expressionsvektor inseriert werden. Somit umfaßt die vorliegende Erfindung auch diese DNA-Sequenzen enthaltende Vektoren bzw. Expressionsvektoren. Die Bezeichnung "Vektor" bezieht sich auf ein Plasmid (z.B. pUC18, pBR322, pBlueScript), auf ein Virus oder ein anderes geeignetes Vehikel. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das erfindungsgemäße DNA-Molekül im Vektor mit regulatorischen Elementen funktionell verknüpft, die dessen Expression in prokaryontischen oder eukaryontischen Wirtszellen erlauben. Solche Vektoren enthalten neben den regulatorischen Elementen, beispielsweise einem Promotor, typischerweise einen Replikationsursprung und spezifische Gene, die die phänotypische



Selektion einer transformierten Wirtszelle erlauben. Zu den regulatorischen Elementen für die Expression in Prokaryonten, beispielsweise E.coli, zählen der lac-, trp-Promotor oder T7-Promotor, und für die Expression in Eukaryonten der AOX1- oder GAL1-Promotor in Hefe, und der CMV-, SV40-, RVS-40-Promotor, CMV- oder SV40-Enhancer für die Expression in tierischen Zellen. Weitere Beispiele für geeignete Promotoren sind der Metallothionein I- und der Polyhedrin-Promotor. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält der Vektor den Promotor des humanen T-Gens oder eines Orthologen des T-Gens. Zu geeigneten Expressionsvektoren für E.coli zählen beispielsweise pGEMEX, pUC-Derivate, pGEX-2T, pET3b und pQE-8, wobei letzterer bevorzugt ist. Zu den für die Expression in Hefe geeigneten Vektoren zählen pY100 und Ycpad1, für die Expression in Säugerkzellen pMSXND, pKCR, pEFBOS, cDM8 und pCEV4. Zu den erfindungsgemäßen Expressionsvektoren zählen auch von Baculovirus abgeleitete Vektoren für die Expression in Insektenzellen, beispielsweise pAcSGHisNT-A.

Allgemeine, auf dem Fachgebiet bekannte Verfahren können zur Konstruktion von Expressionsvektoren, die die erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen und geeignete Kontrollsequenzen enthalten, verwendet werden. Zu diesen Verfahren zählen beispielsweise in vitro-Rekombinationstechniken, synthetische Verfahren, sowie in vivo-Rekombinationsverfahren, wie sie beispielsweise in Sambrook et al., supra, beschrieben sind. Die erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen können auch in Verbindung mit einer für ein anderes Protein bzw. Peptid codierenden DNA inseriert werden, sodaß die erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen beispielsweise in Form eines Fusionsproteins exprimiert werden können. Bevorzugt sind diese anderen DNAs Reportersequenzen, die ein Reportermolekül codieren, das ein detektierbares Protein umfaßt, z.B. einen Farbstoff, eine Antibiotikaresistenz,  $\beta$ -Galactosidase oder eine durch spektrophotometrische, spektrofluorometrische, luminescente oder radioaktive Assays nachweisbare Substanz.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die vorstehend be-

beschriebenen Vektoren enthaltende Wirtszellen. Zu diesen Wirtszellen zählen Bakterien (beispielsweise die E.coli-Stämme HB101, DH1, x1776, JM101, JM109, BL21 und SG13009), Pilze, z.B. Hefen, vorzugsweise *S. cerevisiae*, Pflanzenzellen, Insektenzellen, vorzugsweise sf9-Zellen, und Tierzellen, vorzugsweise Vertebraten- oder Säugerzellen. Bevorzugte Säugerzellen sind CHO-, VERO-, BHK-, HeLa-, COS-, MDCK, 293- und WI38-Zellen. Verfahren zur Transformation dieser Wirtszellen, zur phänotypischen Selektion von Transformanten und zur Expression der erfindungsgemäßen DNA-Moleküle unter Verwendung der vorstehend beschriebenen Vektoren sind auf dem Fachgebiet bekannt.

Anhand von geeigneten Primersequenzen können die zu den erfindungsgemäßen Sequenzen gehörigen Gene amplifiziert werden. Zur Amplifikation der Gene T2 und T3 eignen sich insbesondere die in Fig. 20 angegebenen Primersequenzen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner von den erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen codierte Proteine sowie Verfahren zur Herstellung der von den erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen codierten Proteine. Dem Fachmann sind Bedingungen bekannt, transformierte bzw. transfizierter Wirtszellen zu kultivieren. Das erfindungsgemäße Verfahren umfaßt die Kultivierung der vorstehend beschriebenen Wirtszellen unter Bedingungen, die die Expression des Proteins (bzw. Fusionsproteins) erlauben (vorzugsweise stabile Expression), und die Gewinnung des Proteins aus der Kultur oder aus den Wirtszellen. Geeignete Reinigungsverfahren (beispielsweise präparative Chromatographie, Affinitätschromatographie, beispielsweise Immunoaffinitätschromatographie, HPLC etc.) sind allgemein bekannt.

Die erfindungsgemäßen Proteine weisen bevorzugt die in den Fig. 1, Fig. 9, Fig. 11, Fig. 12, Fig. 13, Fig. 14, Fig. 15, Fig. 16, Fig. 17, Fig. 18 oder Fig. 19 gezeigten Aminosäuresequenzen auf bzw. stellen Fusionen, Fragmente, Derivate oder Vorläufer (bioprecursors) davon dar, wobei die vorstehend erwähnten Eigenschaften im Sinne funktioneller Äquivalente

erhalten bleiben. Hinsichtlich der Definitionen dieser Begriffe wird auf die jeweiligen vorstehenden Ausführungen verwiesen. Unter Derivaten sind insbesondere solche veränderten Proteine bzw. Peptide zu verstehen, die sich von den in den Figuren gezeigten Sequenzen durch konservative Aminosäureaustausche unterscheiden oder solche nichtkonservativen Aminosäureaustausche enthalten, die die Funktion der T-Proteine nicht wesentlich verändern.

Von den Erfindern wurden folgende Aminosäuremotive identifiziert, die sich dazu eignen bisher unbekannte Proteine, die zu der Familie der erfindungsgemäßen T-/T2-/T3-Familie und einer Protein-Superfamilie aus Porenmembranproteinen und Filamentbindenden Proteinen gehören, zu identifizieren.

Motiv 1:

(A,T) (I,P,V) (L,T) (G,A,Q) (L,V) XXX(L,V)

Motiv 2:

IYTDWAN

Motiv 3:

AXXXXXXXXXXGXGXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXQ

Motiv 4:

SXXXXDX(12,20) KX(17,22) AXXXXXXXXXL

Motiv 5:

IYTDWANXXLX(K,R)

Motiv 6:

KX(18,21) AXXXXXXXXLX(15,24) S

Motiv 7:

NX(3,11) SXXXAXXXXXXXXXL

Erläuterung: X bedeutet jede Aminosäure

(A,T) bedeutet Aminosäure A oder T an dieser Stelle

X(2,4) bedeutet zwei bis vier X's an dieser Stelle

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Antikörper gegen die vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Proteine oder ein Fragment davon. Diese

Antikörper können monoclonale, polyclonale oder synthetische Antikörper sein oder Fragmente davon. In diesem Zusammenhang bedeutet der Begriff "Fragment" alle Teile des monoclonalen Antikörpers (z.B. Fab-, Fv- oder "single chain Fv"-Fragmente), welche die gleiche Epitopspezifität wie der vollständige Antikörper aufweisen. Die Herstellung solcher Fragmente ist dem Fachmann bekannt.

Vorzugsweise handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Antikörpern um monoclonale Antikörper. Die erfindungsgemäßen Antikörper können gemäß Standardverfahren hergestellt werden, wobei das von den erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen codierte Protein oder ein synthetisches Fragment davon als Immunogen dienen. Verfahren zur Gewinnung monoclonaler Antikörper sind dem Fachmann bekannt und umfassen beispielsweise als ersten Schritt die Herstellung von polyclonalen Antikörpern unter Verwendung der erfindungsgemäßen Proteine oder Fragmente davon (beispielsweise synthetische Peptide) als Immunogen zur Immunisierung geeigneter Tiere, beispielsweise Kaninchen oder Hühner, und die Gewinnung der polyclonalen Antikörper aus dem Serum bzw. Eigelb.

Dann werden beispielsweise Zell-Hybride aus Antikörper produzierenden Zellen und Knochenmark-Tumorzellen hergestellt und cloniert. Anschließend wird ein Clon selektioniert, der einen Antikörper produziert, der für das verwendete Antigen spezifisch ist. Dieser Antikörper wird dann hergestellt. Beispiele von Zellen, die Antikörper produzieren, sind Milzzellen, Lymphknotenzellen, B-Lymphozyten etc.. Beispiele von Tieren, die zu diesem Zweck immunisiert werden können, sind Mäuse, Ratten, Pferde, Ziegen und Kaninchen. Die Myelomzellen lassen sich aus Mäusen, Ratten, Menschen oder anderen Quellen erhalten. Die Zellfusion kann man beispielsweise durch das allgemein bekannte Verfahren von Köhler und Milstein durchführen. Die durch Zellfusion erhaltenen Hybridome werden mittels dem Antigen nach dem Enzym-Antikörper-Verfahren oder nach einem ähnlichen Verfahren abgesucht. Clone werden beispielsweise mit dem Grenz-Verdünnungsverfahren erhalten. Die erhaltenen Clone

werden beispielsweise BALB/c-Mäusen intraperitoneal implantiert, nach 10 bis 14 Tagen wird der Ascites der Maus entnommen, und der monoclonale Antikörper durch bekannte Verfahren (beispielsweise Ammoniumsulfatfraktionierung, PEG-Fraktionierung, Ionenaustauschchromatographie, Gelchromatographie oder Affinitätschromatographie) gereinigt.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist der genannte monoclonale Antikörper ein aus einem Tier (z.B. Maus) stammender Antikörper, ein humanisierter Antikörper oder ein chimärer Antikörper oder ein Fragment davon. Chimäre, menschlichen Antikörper ähnelnde oder humanisierte Antikörper besitzen eine herabgesetzte potentielle Antigenität, jedoch ist ihre Affinität gegenüber dem Ziel nicht herabgesetzt. Die Herstellung von chimären und humanisierten Antikörpern bzw. von den menschlichen Antikörpern ähnelnden Antikörpern wurde ausführlich beschrieben (siehe beispielsweise Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86 (1989), 10029, und Verhoeyan et al., Science 239 (1988), 1534). Humanisierte Immunglobuline weisen variable Grundgerüstbereiche auf, die im wesentlichen von einem humanen Immunglobulin stammen (mit der Bezeichnung Akzeptor-Immunglobulin) und die Komplementarität der determinierenden Bereiche, die im wesentlichen von einem nicht-menschlichen Immunglobulin (z.B. von der Maus) stammen (mit der Bezeichnung Donor-Immunglobulin). Die (der) konstante(n) Bereich(e) stammt/stammen, falls vorhanden, auch im wesentlichen von einem menschlichen Immunglobulin. Bei der Verabreichung an menschliche Patienten bieten humanisierte (sowie die menschlichen) Antikörper eine Reihe von Vorteilen gegenüber Antikörpern von Mäusen oder anderen Spezies: (a) das menschliche Immunsystem sollte das Grundgerüst oder den konstanten Bereich des humanisierten Antikörpers nicht als fremd erkennen und daher sollte die Antikörper-Antwort gegen einen solchen injizierten Antikörper geringer ausfallen als gegen einen vollständig fremden Maus-Antikörper oder einen partiell fremden chimären Antikörper; (b) da der Effektorbereich des humanisierten Antikörpers menschlich ist, dürfte er mit anderen Teilen des menschlichen Immunsystems besser interagieren, und

(c) injizierte humanisierte Antikörper weisen eine Halbwertszeit auf, die im wesentlichen zu der von natürlich vorkommenden menschlichen Antikörpern äquivalent ist, was es erlaubt, kleinere und weniger häufige Dosen im Vergleich zu Antikörpern anderer Spezies zu verabreichen.

Die erfindungsgemäßen Antikörper können beispielsweise zur Immunpräzipitation der vorstehend diskutierten Proteine, zur Isolierung verwandter Proteine aus cDNA-Expressionsbanken oder zu den nachstehend offenbarten Zwecken (Diagnose/Therapie) verwendet werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Hybridom, das den vorstehend beschriebenen monoclonalen Antikörper erzeugt.

In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Antikörper gegen die einzeln aufgeführten Peptide der Gene T2 und T3 (vgl. Fig. 20).

Es wurde herausgefunden, daß das nachstehende Peptid speziell für die Generierung von Antikörpern gegen das Protein T verwendet werden kann. Die Aminosäuresequenz des geeigneten Peptids lautet:

EKGEDPETRRMRTVKNIAD

Die vorliegende Erfindung ermöglicht es, Störungen der Entwicklung und Funktion des Nervensystems auf genetischer Ebene zu untersuchen. Hierzu zählen unter anderem neurologische und psychiatrische Erkrankungen (u.a. Alzheimer, Morbus Parkinson, Schizophrenie, Manisch-depressive Erkrankungen, Autismus, mentale Retardierung), Verletzungen des Nervensystems, bei angeborenen Schädigungen des Nervensystems oder bei degenerativen Erkrankungen des Nervensystems. Desweiteren ermöglicht die Erfindung die Behandlung von Krebs, u.a. von Tumoren des Nervensystems, wie Neuroblastom, Astrozytom, Glioblastom, Medulloblastom. Diese Diagnose kann nicht nur postnatal, son-

dern bereits pränatal erfolgen. Mit einer erfindungsgemäßen DNA-Sequenz bzw. davon abgeleiteten Sonden oder Primern kann in Säugern, insbesondere dem Menschen, festgestellt werden, ob sie ein Gen enthalten, das das erfindungsgemäße Protein codiert und/oder exprimiert bzw. ob dieses Gen zu einer mutierten Form des Proteins führt, die nicht länger biologisch aktiv ist. Dazu kann der Fachmann übliche Verfahren, wie Reverse Transkription, PCR, LCR, Hybridisierung und Sequenzierung durchführen. Auch die erfindungsgemäßen Antikörper eignen sich für die Diagnostik, d.h. beispielsweise zum Nachweis des Vorhandenseins und/oder der Konzentration des erfindungsgemäßen Proteins, einer verkürzten oder verlängerten Form des Proteins etc., in einer Probe. Die Antikörper können beispielsweise in Immunoassays in Flüssigphase oder an einen festen Träger gebunden werden. Dabei können die Antikörper auf verschiedene Art und Weise markiert sein. Geeignete Marker und Markierungsverfahren sind auf dem Fachgebiet bekannt. Beispiele für Immunoassays sind ELISA und RIA.

Somit betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Diagnoseverfahren zum Nachweis einer gestörten Expression des erfindungsgemäßen Proteins oder zum Nachweis einer veränderten Form dieses Proteins, bei dem man eine Probe mit den erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen oder dem erfindungsgemäßen Antikörper oder Fragment davon in Berührung bringt und sodann beispielsweise direkt oder indirekt bestimmt, ob sich die Konzentration des Proteins und/oder seine Aminosäuresequenz im Vergleich zu einer aus einem gesunden Patienten gewonnenen Protein unterscheiden.

Die vorliegende Erfindung erlaubt auch die Durchführung therapeutischer Maßnahmen bei den vorstehend diskutierten Störungen, d.h. die vorstehend beschriebenen, erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen, Antisense-RNAs, Ribozyme und Antikörper können auch zur Herstellung eines Arzneimittels, beispielsweise zur Kontrolle der Expression des erfindungsgemäßen Proteins oder zum

Austausch einer mutierten Form des Gens gegen eine funktionelle Form verwendet werden und somit auch zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder der Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems, insbesondere Tumorerkrankungen des ZNS. Beispielsweise kann das erfindungsgemäße Protein in Säugern, insbesondere den Menschen, durch übliche Maßnahmen eingebracht werden. Hierzu kann es günstig sein, das Protein an ein vom jeweiligen Körper nicht als fremd angesehenes Protein, z.B. Transferrin oder Rinderserumalbumin (BSA) zu koppeln. Auch kann eine erfindungsgemäße DNA-Sequenz, Antisense-RNA oder Ribozym in Säuger, insbesondere den Menschen, eingebracht und exprimiert werden. Mit einem erfindungsgemäßen Antikörper kann die Expression des erfindungsgemäßen Proteins (TP) bzw. der verwandten Proteine kontrolliert und reguliert werden.

Somit betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Arzneimittel, das die vorstehend beschriebenen DNA-Sequenzen, Antisense-RNA, das Ribozym, den Expressionsvektor, das erfindungsgemäße Protein oder den Antikörper bzw. das Fragment davon enthält. Dieses Arzneimittel enthält gegebenenfalls zusätzlich einen pharmazeutisch verträglichen Träger. Geeignete Träger und die Formulierung derartiger Arzneimittel sind dem Fachmann bekannt. Zu geeigneten Trägern zählen beispielsweise Phosphat-gepufferte Kochsalzlösungen, Wasser, Emulsionen, beispielsweise Öl/Wasser-Emulsionen, Netzmittel, sterile Lösungen etc. Die Verabreichung der Arzneimittel kann oral oder parenteral erfolgen. Zu den Verfahren für die parenterale Verabreichung gehören die topische, intra-arterielle, intramuskuläre, subkutane, intramedulläre, intrathekale, intraventrikuläre, intravenöse, intraperitoneale oder intranasale Verabreichung. Die geeignete Dosierung wird von dem behandelnden Arzt bestimmt und hängt von verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von dem Alter, dem Geschlecht, dem Gewicht des Patienten, dem Stadium der Erkrankung, der Art der Verabreichung etc..



Vorzugsweise werden die vorstehend beschriebenen Nucleinsäuren in einen für die Gentherapie geeigneten Vektor inseriert und, beispielsweise unter Kontrolle eines gewebespezifischen Vektors in die Zellen eingeschleust. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der die vorstehend beschriebenen Nucleinsäuren enthaltende Vektor ein Virus, beispielsweise ein Adenovirus, Vaccinia-Virus oder Adenovirus. Besonders bevorzugt sind Retroviren. Beispiele für geeignete Retroviren sind MoMuLV, HaMuSV, MuMTV, RSV oder GaLV. Für Zwecke der Gentherapie können die erfindungsgemäßen Nucleinsäuren auch in Form von kolloidalen Dispersionen zu den Zielzellen transportiert werden. Dazu zählen beispielsweise Liposomen oder Lipoplexe (Mannino et al., Biotechniques 6 (1988), 682).

Schließlich betrifft die vorliegende Erfindung einen diagnostischen Kit zur Durchführung des vorstehend beschriebenen Diagnoseverfahrens, der eine erfindungsgemäße DNA-Sequenz oder den vorstehend beschriebenen, erfindungsgemäßen Antikörper oder ein Fragment davon enthält. Je nach Ausgestaltung des diagnostischen Kits können die DNA-Sequenz bzw. der Antikörper oder das Fragment davon immobilisiert sein.

Sequenzen der T-Gene können auf Nylonmembranen oder Glasträger aufgebracht werden und mit komplexen cDNA-Proben aus Tumoren und zugehörigen Normalgeweben, oder krankem und zugehörigen gesundem Gewebe hybridisiert werden. Hierdurch ist die (vollautomatisierte) Erfassung der Expression dieser Gene möglich. Die hierzu verwendeten Sequenzen können z.B. die gesamte cDNA-Sequenz oder kurze Sequenzabschnitte z.B. 10-15 bp-Oligomere (siehe u.a. Fig. 20) sein. Nach Determination der Expression der T-Gene kann dann die Therapie, unter anderem die Krebstherapie gezielt der nach der jeweiligen individuellen Situation des Patienten ausgewählt oder angepasst werden. Gene, deren veränderte Expression bereits jetzt Einfluß nehmen auf die Behandlung des Patienten ist z.B. das N-Myc Gen beim Neuroblastom. Durch die Erfassung der Expression der T-Gene kann

somit die Bandlung sehr schnell und effizient den jeweiligen Erfordernissen angepaßt werden und trägt somit wesentlich zur verbesserten Therapie bei.

Die Isolierung und Charakterisierung des menschlichen erfindungsgemäßen Gens und insbesondere der Maushomologe davon erlauben darüberhinaus die Etablierung eines Tiermodells, was für das weitere Studium von Erkrankungen des Nervensystems und von Krebserkrankungen auf molekularer Ebene sehr wertvoll ist. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ferner ein nicht-menschliches Säugetier, dessen T-Gen bzw. T2- oder T3-Gen verändert ist, z.B. durch Insertion einer heterologen Sequenz, insbesondere einer Selektionsmarkersequenz.

Der Ausdruck "nicht-menschliches Säugetier" umfaßt jegliches Säugetier, dessen T-Gen bzw. T2- oder T3-Gen verändert sein kann. Beispiele solcher Säugetiere sind Maus, Ratte, Kaninchen, Pferd, Rind, Schaf, Ziege, Affe, Schwein, Hund und Katze, wobei Maus bevorzugt ist.

Der Ausdruck "T-Gen bzw. T2- oder T3-Gen, das verändert ist" bedeutet, daß in dem im nicht-menschlichen Säugetier natürlich vorkommenden entsprechenden Gen durch Standardmethoden eine Veränderung der Genstruktur oder der Gensequenz durchgeführt wird. Dies kann unter anderem durch die Einführung einer Deletion von ca. 1-2 kb, an dessen Stelle eine heterologe Sequenz, z.B. ein Konstrukt zur Vermittlung von Antibiotika-Resistenz (z.B. eine "neo-Kassette"), eingeführt wird, erreicht werden. Desweiteren können heterologe Sequenzen in das T-Gen eingeführt werden, die es erlauben, in vivo zeit- und gewebespezifische Deletionen durchzuführen. Weiterhin können heterologe Sequenzen in das T-Gen eingeführt werden, die es erlauben, die Expression des T-Gens in vivo zu verfolgen. Dies kann unter anderem durch die Insertion einer für das GFP (green fluorescent protein)-Protein codierenden Sequenz innerhalb eines

Exons oder als eigenständiges Exon durchgeführt werden. Diese Methoden sind allgemein in Schwartzberg et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 87, S. 3210-3214, 1990 beschrieben, worauf hier Bezug genommen wird.

Insbesondere kann die Veränderung wie nachfolgend beschrieben durchgeführt werden. Figur 9 repräsentiert einen Teil der cDNA-Sequenz des T-Gens der Maus. Die Abbildung 10 zeigt eine Intronsequenz des T-Gens der Maus, die von zwei Exons flankiert wird. Diese murinen Sequenzen können nun zur gezielten Veränderung des Maus T-Gens verwendet werden. So kann man z.B. die Spleiß-Sequenzen des Introns deletieren oder so verändern, dass das T-Gen nicht mehr korrekt gespleißt wird. Desweiteren kann durch Einbau einer Spleißakzeptorsequenz eines anderen Exons des Maus T-Gens in die Intronsequenz eine Sequenz in dieses Intron inseriert werden, die als Exon erkannt wird und an die davor liegenden Exons des T-Gens herangespleißt wird. Diese inserierte Sequenz kann z.B. ein Exon sein, das das EGFP-Protein (EnhancedGreenFluorescentProtein) kodiert. Hierdurch wird aus dem ursprünglichen Maus T-Gen ein Fusionsprotein, das das EGFP-Protein beinhaltet. Hierdurch kann bevorzugt eine Maus generiert werden, die es erlaubt, die Expression des T-Gens in vivo zu verfolgen. Die inserierte Sequenz kann am Ende so gestaltet sein (z.B. PolyA-Signal, Spleißsignale usw.), daß keine weiteren Exons des T-Gens an das inserierte Exon herangespleißt werden oder das heranspleißte Exons nicht mehr translatiert werden. Hierdurch entsteht eine Deletion des Maus T-Proteins am C-terminalen Ende oder ein vorzeitiger Abbruch des Leserahmens und eine (zumindest teilweise) Inaktivierung der Proteinfunktion des Maus T-Gens kann erreicht werden. Desweiteren können auch solche Sequenzen als neue Exonsequenzen inseriert werden, die eine mRNA-Sequenz ergeben, bei der am 3'-Ende diese neue mRNA-Sequenz lokalisiert ist. Durch geeignete Sequenzen ist dann eine Veränderung der Stabilität der mRNA oder eine veränderte Lokalisation in der Zelle zu erreichen. Die damit einhergehenden Phänotypen der so veränderten Mäuse können dann wichtige Rückschlüsse auf die

Funktion des T-Gens ergeben. Diese Mäuse können dann auch zum Auffinden neuer Wirkstoffe verwendet werden, die den Funktionsverlust des T-Gens kompensieren.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird die Sequenz von Fig. 13 zur Herstellung einer Knock-out-Maus eingesetzt. Figur 13 beschreibt eine Maussequenz des Gens T2. Das Ausschalten des Maus T2-Gens kann hierbei auf unterschiedliche Wege erreicht werden. So kann man z.B. die Spleiß-Sequenz (GT) unterstrichen in Figur 13) deletieren oder so verändern, dass das T2-Gen nicht mehr korrekt gespleißt wird. Desweiteren kann durch Einbau einer Spleißakzeptorsequenz eines anderen Exons des Maus T2-Gens in die anschließende Intronsequenz eine Sequenz in dieses Intron inseriert werden, die als Exon erkannt wird und an die davor liegenden Exons des T2-Gens herangespleißt werden. Dieses inserierte Exon kann z.B. ein Exon sein, das das EGFP-Protein kodiert. Hierdurch wird aus dem ursprünglichen Maus T2-Gen ein Fusionsprotein, das am C-Terminus das EGFP-Protein trägt. Hierdurch kann eine Maus generiert werden, die es erlaubt, die Expression des T2-Gens in vivo zu verfolgen. Die inserierte Sequenz kann am Ende so gestaltet sein (z.B. PolyA-Signal usw.), dass keine weiteren Exons von dem T2-Gen an das inserierte Exon herangespleißt werden. Hierdurch entsteht eine Deletion des Maus T2-Proteins am C-terminalen Ende und eine (zumindest teilweise) Inaktivierung der Proteinfunktion des Maus T2-Gens kann erreicht werden. Desweiteren können auch solche Sequenzen als neue Exonsequenzen inseriert werden, die eine mRNA-Sequenz ergeben, bei der am 3'-Ende diese neue mRNA-Sequenz lokalisiert ist. Durch geeignete Sequenzen ist dann eine Veränderung der Stabilität der mRNA oder eine veränderte Lokalisation in der Zelle zu erreichen. Die damit einhergehenden Phänotypen der so veränderten Mäuse können dann wichtige Rückschlüsse auf die Funktion des T2-Gens ergeben. Diese Mäuse können dann auch zum Auffinden neuer Wirkstoffe verwendet werden, die den Funktionsverlust des T-Gens kompensieren.

Desweiteren kann ein Säugetier generiert werden, das eine Veränderung des T3-Gens aufweist. Die Sequenz in Fig. 19 repräsentiert einen Teil der murinen cDNA-Sequenz des T3 Gens. Durch Deletionen oder Insertionen können gezielte Veränderungen am T3-Gen der Maus erreicht werden. Die inserierte Sequenz kann z.B. ein Exon sein, das das EGFP-Protein kodiert. Hierdurch wird aus dem ursprünglichen Maus T3-Gen ein Fusionsprotein, das am C-Terminus das EGFP-Protein trägt. Hierdurch kann eine Maus generiert werden, die es erlaubt, die Expression des T3-Gens in vivo zu verfolgen. Die inserierte Sequenz kann am Ende so gestaltet sein (z.B. PolyA-Signal usw.), dass keine weiteren Exons von dem T3-Gen an das inserierte Exon herangespleißt werden. Hierdurch entsteht eine Deletion des Maus T3-Proteins am C-terminalen Ende und eine (zumindest teilweise) Inaktivierung der Proteinfunktion des Maus T3-Gens kann erreicht werden. Desweiteren können auch solche Sequenzen als neue Exonsequenzen inseriert werden, die eine mRNA-Sequenz ergeben, bei der am 3'-Ende diese neue mRNA-Sequenz lokalisiert ist. Durch geeignete Sequenzen ist dann eine Veränderung der Stabilität der mRNA oder eine veränderte Lokalisation in der Zelle zu erreichen. Die damit einhergehenden Phänotypen der so veränderten Mäuse können dann wichtige Rückschlüsse auf die Funktion des T3-Gens ergeben. Diese Mäuse können dann auch zum Auffinden neuer Wirkstoffe verwendet werden, die den Funktionsverlust des T3-Gens kompensieren.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Zellen, die aus dem vorstehenden nicht-menschlichen Säugetier erhalten werden. Diese Zellen können in jeglicher Form vorliegen, z.B. in einer Primär- oder Langzeit-Kultur.

Ein erfindungsgemäßes nicht-menschliches Säugetier kann durch übliche Verfahren bereitgestellt werden. Günstig ist ein Verfahren, das folgende Schritte umfaßt:

- (a) Herstellung eines DNA-Fragments, insbesondere eines Vektors, enthaltend ein verändertes T-, T2- oder T3-Gen, wobei das Gen durch Insertion einer heterologen Sequenz, insbesondere eines selektierbaren Markers, verändert worden ist;
- (b) Präparation embryonaler Stammzellen aus einem nicht-menschlichen Säuger (bevorzugt Maus);
- (c) Transformation der embryonalen Stammzellen von Schritt (b) mit dem DNA-Fragment von Schritt (a), wobei das T-Gen in den embryonalen Stammzellen durch homologe Rekombination mit dem DNA-Fragment von (a) verändert wird,
- (d) Kultivieren der Zellen von Schritt (c),
- (e) Selektion der kultivierten Zellen von Schritt (d) auf das Vorhandensein der heterologen Sequenz, insbesondere des selektierbaren Markers,
- (f) Erzeugen chimärer nicht-menschlicher Säuger aus den Zellen von Schritt (e) durch Injektion dieser Zellen in Säuger-Blastozysten (bevorzugt Maus-Blastozysten), Übertragen der Blastozysten in pseudo-schwangere weibliche Säuger (bevorzugt Maus) und Analyse der erhaltenen Nachkommen auf eine Veränderung des T-Gens.

In Schritt (c) wird der Mechanismus der homologen Rekombination (vgl. R.M. Torres, R. Kühn, Laboratory Protocols for Conditional Gene Targeting, Oxford University Press, 1997) ausgenutzt, um embryonale Stammzellen zu transfizieren. Die homologe Rekombination zwischen den in einem Chromosom vorhandenen DNA-Sequenzen und neuen, hinzugefügten clonierten DNA-

Sequenzen ermöglicht das Einfügen eines klonierten Gens in das Genom einer lebenden Zelle anstelle des ursprünglichen Gens. Mit dieser Methode können bei Verwendung embryonaler Keimzellen via Chimären Tiere erhalten werden, die für das gewünschte Gen oder den gewünschten Genteil oder die gewünschte Mutation homozygot sind.

Der Ausdruck "embryonale Stammzellen" betrifft jegliche embryonalen Stammzellen eines nicht-menschlichen Säugetiers, die sich zur Mutierung des T-Gens eignen. Vorzugsweise sind die embryonalen Stammzellen von der Maus, insbesondere die Zellen E14/1 oder 129/SV.

Der Ausdruck "Vektor" umfaßt jeglichen Vektor, der durch Rekombination mit der DNA von embryonalen Stammzellen eine Veränderung des T-, T2- oder T3-Gens ermöglicht. Vorzugsweise weist der Vektor einen Marker auf, mit dem auf vorhandene Stammzellen selektioniert werden kann, in denen die gewünschte Rekombination erfolgt ist. Ein solcher Marker ist z.B. die loxP/tk neo-Cassette, die mit Hilfe des Cre/loxP-Systems wieder aus dem Genom entfernt werden kann.

Desweiteren kennt der Fachmann Bedingungen und Materialien, um die Schritte (a)-(f) durchzuführen.

Mit der vorliegenden Erfindung wird ein nicht-menschliches Säugetier bereitgestellt, dessen T-, T2- oder T3-Gen verändert ist. Diese Veränderung kann ein Ausschalten der Genexpression-regulierenden Funktion sein. Mit einem solchen Säugetier bzw. Zellen daraus kann selektiv die Genexpression-kontrollierende Funktion des TP-Proteins untersucht werden. Ferner ist es hiermit möglich, Substanzen, Arzneimittel und Therapieansätze zu finden, mit denen selektiv auf die kontrollierende Funktion eingewirkt werden kann. Daher liefert die vorliegende Erfindung eine Basis, um auf die verschiedensten Erkrankungen ein-

zuwirken. Solche Erkrankungen sind z.B. Einschränkungen der ZNS-Funktionen, die bis zu mentalen Retardierungen reichen oder die Induktion von Krebs durch Fehler bei der Kontrolle der Zellproliferation.

Von den Erfindern wurde bei der Sequenzanalyse herausgefunden, daß das T2-Gen in der kodierenden Region der cDNA-Sequenz CGG-Trinukleotide enthält, die als methylierungssensitiv bekannt sind. Das T2-Gen besitzt also im kodierenden Bereich (N-terminaler Bereich des Proteins, der keine Homologie zu Protein T oder Protein T3 aufweist) eine methylierungssensitive und instabile Sequenz, die zum Ausfall des Gens mit einhergender mentaler Retardierung und nicht kontrolliertem Zellwachstum, wie Krebs, führt.

Alle drei Gene der T-Familie spielen eine große Rolle bei Tumoren. Das T-Gen ist bei vielen Tumoren von genomischen Rearrangierungen betroffen. So sind z.B. beim Neuroblastom genomische Veränderungen in der DNA von Tumoren im Vergleich zur DNA des dazugehörigen gesunden Gewebes feststellbar. Desweiteren ist die Expression des T-Gens z.B. in Tumoren des Gehirns verändert. So läßt sich unter anderem bei Glioblastomen in fortgeschrittenen Stadien eine stark veränderte Expression feststellen. In Meningiomen sind auch tumorspezifische Veränderungen der Expression des T-Gens und des Auftretens des T-Proteins nachweisbar.

Das T2-Gen ist bei vielen Tumorerkrankungen auch von genomischen Rearrangierungen betroffen und eine veränderte Expression ist in Tumoren nachzuweisen. So lassen sich z.B. bei Melanomen und bei Lungentumoren genomische Rearrangierungen des T2-Gens feststellen. Expressionsunterschiede sind z.B. auch in Gliomen, Glioblastomen, Astrozytomen und PNETs (Primitive Neuro-Ektodermale Tumoren) nachweisbar.



Das T3-Gen ist auch bei vielen Tumoren von genomischen Rearrangierungen und Expressionsveränderungen betroffen. So lassen sich z.B. bei Colonicarcinomen Rearrangierungen nachweisen. Expressionsunterschiede sind unter anderem in Gliomen, Glioblastomen, Astrozytomen und PNETs (Primitive Neuro-Ekto-dermale Tumoren) feststellbar.

Durch die Isolierung und genaue Analyse des T-Gens wurde von den Erfindern nun entdeckt, dass das T-Protein eine gewisse Verwandtschaft zu Proteinen aufweist, die ganz unterschiedliche Funktionen in der Zelle ausüben. Die Sequenzanalyse dieser Proteine ergab, dass die Gene, die diese Proteine kodieren, wohl auf ein gemeinsames oder ähnliche Vorläufergene zurückzuführen sind. In diese Proteinsuperfamilie gehören Proteine wie das POM121-Protein (Hallberg et al., J. Cell Biol. 122, S. 513-522, 1993). Es ist eines von zwei bekannten Kernporenmembranproteinen bei Vertebraten. Desweiteren gehört in diese Familie das CLIP-170-Protein, das Vesikel und andere Organellen innerhalb der Zelle an Microtubuli bindet (Pierre et al., Cell 70, S. 887-900, 1992). Die unerwartete Entdeckung, dass Gene, die so unterschiedliche Aufgaben innerhalb der Zelle ausüben, zu einer gemeinsamen Protein-Superfamilie gehören, ist äußerst überraschend und bei erstem Anschein sogar widersprüchlich. Analysiert man aber die Funktionen der einzelnen Gene, so lassen sich zwei Hauptfunktionen dieser Proteine ableiten. Das CLIP-170-Protein bindet an Microtubuli, die neu isolierten T-Proteine und das POM121-Protein sind im Kernporenkomplex lokalisiert. Aufgrund der Eigenschaften dieser Proteine wird von den Erfindern vorgeschlagen, diese Proteinsuperfamilie als POMIC-Proteinsuperfamilie zu bezeichnen. POMIC soll dabei für Poren- und/oder Microtubuli-bindendes Protein stehen. Im Rahmen der Isolierung und Analyse des T-Gens konnten zwei Paraloge des T-Gens isoliert werden, die oben näher beschriebenen T2- und T3-Gene. Die Familie der T-Proteine steht evolutionär und funktionell gesehen zwischen dem CLIP (cytoplasmic linker protein-170) und dem POM121-Protein. Diese Zwischenstellung wird auch durch die Sequenz-

analyse und die putative Proteinstruktur untermauert. Das Kernporenmembranprotein POM121 besitzt keine ausgeprägte Coiled-Coil-Struktur, das CLIP-170-Protein dagegen zeigt zwischen dem N- und C-Terminus eine sehr ausgeprägte Coiled-Coil-Struktur (vgl. Fig. 29). Bei der Familie der T-Proteine sind Coiled-Coil-Strukturen vorhanden, die aber deutlich weniger ausgeprägt sind als bei CLIP-170. Eine ähnliche Zwischenstellung nimmt die Familie der T-Proteine in Hinsicht auf das Vorkommen von hydrophoben Domänen ein. Das Protein POM121 besitzt eine hydrophobe Domäne am N-Terminus, die in die Kernmembran eingelagert wird und das Protein in der Kernpore positioniert. Das CLIP-170-Protein besitzt keine ausgeprägte hydrophobe Domäne. Das T-Protein und das T3-Protein besitzen dagegen eine hydrophobe Domäne mit drei hydrophoben Teilbereichen (vgl. Fig. 30). Der Austausch des N-Terminus im T2-Protein im Vergleich zu der evolutionären Grundform führte zum Verlust dieser ausgeprägten hydrophoben Domäne. Allen drei T-Proteinen dagegen gemeinsam ist der sehr ähnliche Aufbau des C-Terminus. Das T3-Protein ist dem T-Protein innerhalb der T-Proteinfamilie am ähnlichsten. Doch auch das T3-Protein hat im Laufe der Evolution eine Veränderung erfahren. Durch Insertion von ca. 400 Aminosäuren wurde der N-Terminus im Vergleich zum T-Protein verändert. Diese Insertion führte zu einer weiteren Coiled-Coil-Struktur im Vergleich zum ansonsten sehr ähnlichen T-Protein. Das T-Protein und das T3-Protein führen in der kernmembranlokalisierten Form Funktionen aus, die dem des POM121 ähneln. Interessanterweise kam es aber im Laufe der Evolution zu dem Verlust eines Teils des C-Terminus im POM121-Protein. Im Vergleich zum POM121-Protein haben die T-Proteine einen längeren C-Terminus. Durch diesen längeren C-Terminus sind vielerlei Wechselwirkungen mit anderen Proteinen möglich. Erwähnenswert ist hierbei auch, dass im T-Protein eine Leucin-Zipper-Struktur entdeckt wurde, die Wechselwirkungen mit anderen Protein erleichtert. Die Familie der T-Proteine spielt eine wichtige Rolle bei der Vermittlung von Interaktionen zwischen Zellorganellen und Filamenten, u.a. Mikrotubuli. Mikrotubuli spielen z.B. in Nervenzellen eine große Rolle; bei Axonen z.B. zeigen die Plus-Enden der Mikrotubuli vom Zell-

körper weg, während die Mikrotubuli bei Dendriten beide Orientierungen aufweisen. Diese Zellpolarität ist von großer Wichtigkeit für das Funktionieren einer Zelle oder Lebewesens. Desweiteren eröffnen Mikrotubuli einen effizienten Organellentransport und sie sind von essentieller Bedeutung für die generelle Organisation von Membranstrukturen in einer Zelle. Die T-Proteine üben eine wichtige Mittlerfunktion zwischen Membranstrukturen und Mikrotubuli aus. Das T-Gen und das T3-Gen üben insbesondere als Membranprotein in der Kernpore ihre Funktion aus, während das T2-Protein insbesondere als zytoplasmatisches Protein wirkt.

Anhand der Befunde der Erfinder sind das T-Gen und das T3-Gen Teil des Kernporenkomplexes. Kernporenkomplexe (Nuclear pore complexes - NPCs) sind extrem komplizierte Strukturen, die den bidirektionalen Transport von Makromolekülen zwischen dem Kern und dem Zytoplasma vermitteln. Der Kernporenkomplex ist in die Kernhülle (Nuclear envelope) eingebettet und umschließt einen zentralen Kanal mit bisher erst ungenügend definierter Struktur. An beiden Seiten des zentralen Kernporenkomplexes sind periphere Strukturen, kurze zytoplasmatische Filamente und ein korbähnliches Gebilde angeheftet. Diese korbähnliche Struktur interagiert mit Molekülen, die durch den Kernporenkomplex gelangen. Der Mechanismus des Aufbaus des Kernporenkomplexes ist bisher erst kaum verstanden. Desweiteren wurden bisher bei Beobachtungen von Zellen, die eine Mitose durchlaufen, festgestellt, dass die Kernhülle gezielt aufgelöst wird und deren Komponenten, einschließlich der Kernporenproteine, innerhalb des mitotischen Zytoplasmas verteilt werden. Am Ende der Mitose werden alle diese Komponenten wiederverwendet, um die Kernhüllen der Tochterzellen zu bilden. Durch die detaillierte Analyse des Gens T haben die Erfinder herausgefunden, dass die N-terminale Hälfte des Proteins T schwache Homologie zu dem Porenmembranprotein POM121 hat. Die Homologie erstreckt sich über den gesamten Bereich des POM121-Proteins und weist eine Identität von ca. 18% auf Proteinebene auf, so daß die diesen Proteine zugrundeliegenden DNAs selbst unter wenig

stringenten Bedingungen nicht miteinander hybridisieren sollten. Dem erfindungsgemäßen Protein T kommt in Hinsicht auf das Entstehen und den Aufbau der Kernpore eine ganz fundamentale Rolle zu. Bei der detaillierten Analyse des Proteins konnte eine lipophile Domäne am N-Terminus des T-Proteins festgestellt werden. Diese Sequenz hat aber keine Homologie zu der lipophilen Sequenz des POM121-Proteins. Vor der lipophilen Domäne im T-Protein befindet sich noch ein kurzer Abschnitt von Aminosäuren, die möglicherweise als Signalsequenz dienen. Um festzustellen, ob diese putative Signalsequenz und die lipophile Domäne in vivo an der Einlagerung in die Kernmembran beteiligt sind, wurden verschiedene Konstrukte des T-Gens hergestellt. Hierbei wurden verschiedene Teile des N-Terminus des T-Proteins mit dem EnhancedGreenFluorescentProtein (EGFP) fusioniert. Das EGFP wurde dabei an den C-Terminus des T-Proteins fusioniert. Das Fusionsprotein, das den unveränderten N-Terminus des T-Proteins (putative Signalsequenz mit lipophiler Membrandomäne) beinhaltet, wurde tatsächlich in die Kernmembran eingelagert. Das Fusionskonstrukt, bei dem die putative Signalsequenz und die lipophile Domäne fehlt, wurde dagegen nicht in die Kernmembran eingelagert und reichte sich im Zytoplasma an. Dies zeigte, dass der N-Terminus des T-Proteins notwendig ist und ausreicht, um zu einer Lokalisation innerhalb der Kernmembran zu führen. Um zu zeigen, dass das T-Protein tatsächlich in der Kernmembran lokalisiert ist, wurden Antikörper gegen eine Peptidsequenz des T-Proteins generiert. Mit diesen Antikörpern wurden immunhistochemische Untersuchungen an Geweben von Mensch, Maus und Ratte durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass der Antikörper ein Protein detektiert, das in der Kernmembran lokalisiert ist. Da es mit Hilfe eines Lichtmikroskopes schwierig ist zu unterscheiden, ob das Protein in der Kernmembran oder dem Kern selber lokalisiert ist, wurden mit Hilfe der hochauflösenden Methode der Elektronenmikroskopie weitere Analysen durchgeführt. Hierdurch ist es möglich gewesen eindeutig zu zeigen, dass das T-Protein in der Kernmembran lokalisiert ist. Als Nachweisreaktion wurde hierbei ein Zweitantikörper verwendet, an dem das Enzym Rettichperoxidase gekoppelt war und der zu einer Farbreaktion führte

(DAB). Der gebildete Farbstoff ist auf den elektronenmikroskopischen Aufnahmen nur auf der zytoplasmatischen Seite der Kernmembran zu sehen. Dies deutet darauf hin, dass der Antikörper ein Epitop des T-Proteins erkennt, das von der zytoplasmatischen Seite aus für den Antikörper zugänglich ist. Die Analyse der immunhistochemischen Schnitte zeigte ferner, dass der Antikörper sehr spezifisch Neurone erkennt (vgl. Fig. 24). Die Ergebnisse der Analyse der Expression auf Proteinebene mit Hilfe des Antikörpers stehen sehr gut in Einklang mit den Ergebnissen der Analyse der RNA-Expression. Bei den RNA-in situ-Analysen wurde das Mausortholog des T-Gens verwendet. Mit Hilfe der humanen T-Gen-cDNA-Klone wurden hierfür zunächst murine cDNA-Klone des Mausorthologs isoliert und sequenziert. Die Sequenzanalyse bestätigte, dass es sich bei den isolierten cDNA-Klonen um das Mausortholog handelte. Ein solcher muriner cDNA-Klon des T-Gens wurde dann für die RNA-in situ Hybridisierung eingesetzt (vgl. Figs. 25, 26, 27, 28). Mit Hilfe dieser Technik war dann eine Expressionsanalyse des T-Gens der Maus möglich. Die genaue Analyse des räumlich-zeitlichen Expressionsverlaufes zeigte, dass das T-Gen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung, Bildung und Aufrechterhaltung des Nervensystems bei Vertebraten spielt. Während der frühen Mausembryogenese am Tag 9,5 post conceptionem (pc = post conceptionem) ist noch keine Expression zu erkennen. Am Tag 10,5 pc ist eine Expression im ventralen Mesencephalon und im Telencephalon nachweisbar. In diesem Stadium liegt auch eine starke Expression im Bereich der Verbindung des Mesencephalons und des Telencephalons (forbrain-midbrain) vor. Am Tag 11,5 pc ist eine Expression des T-Gens im Telencephalon, im ventralen Mesencephalon und im Myelencephalon feststellbar. Am Tag 12,5 pc ist eine Expression in Neuronen der Mantelzone des sich entwickelnden Gehirns und in den Kernen der peripheren Nerven sichtbar. Desweiteren liegt eine Expression im Myelencephalon, Rückenmark, und Spinalganglien vor. Eine geringe Expression ist im Mesencephalon und Telencephalon detektierbar. Keine Expression ist z.B. in proliferierenden Neuronen in der subventrikulären Schicht oder in migrierenden Neuronen der 'Intermediate'-Zone nachweisbar. Am Tag 14,5 pc ist auch eine

Expression in mesenchymalen Geweben, z.B. um die Wirbelsäule oder im Bereich von sich entwickelnden Knochen, sichtbar. Am Tag 16.5 pc ist eine starke Expression in allen Teilen des Gehirns und des peripheren Nervensystems (z.B. Spinalganglien und Nervenfasern des Schwanzes) feststellbar. Desweiteren ist eine Expression in sich differenzierenden Neuronen der Mantelzone des Telencephalons zu detektieren. Weiterhin ist auch eine Expression in Neuronen des Rückenmarks und der Spinalganglien feststellbar. Bei der Entwicklung des Gehirns nach der Geburt ist vor allem eine Expression im Riechkolben (olfactory bulb), im cerebralen Cortex und im sich entwickelnden Hippocampus nachzuweisen. Eine geringe Expression ist dagegen im Coliculus und dem sich entwickelnden Cerebellum feststellbar. Im vollständig entwickelten Gehirn liegt ein ähnliches Expressionsmuster vor.

Um herauszufinden, wo das T-Gen bzw. T2- oder T3-Gen exprimiert werden, wurden Northern Blots (vgl. Fig. 23) durchgeführt. Das T-Gen wird vorwiegend im Gehirn, kaum oder überhaupt nicht in Herz, Lunge, Plazenta, Leber, Skelettmuskel, Niere oder Pankreas (unabhängig von adultem oder fötalem Gewebe) exprimiert. Das T2-Gen dagegen wird so gut wie nicht im Gehirn exprimiert, sondern stark in Herz (adult und fötal), adulter Leber, adultem Skelettmuskel und adulter Niere. Das T3-Gen wird in allen getesteten Geweben (adultes und fötales Herz, Gehirn, Leber, Niere; Plazenta, adulter Skelettmuskel, adulter Pankreas), außer in fötaler Lunge, exprimiert.

Durch die Entdeckung des T-Gens und der detaillierten Analyse dieses Gens mit all den daraus gewonnenen Informationen wurden die Grundlagen geschaffen, völlig neuartige Arzneimittel und Arzneimittelwirkstoffklassen zu entwickeln. Der bidirektionale Transport von Molekülen durch die Kernmembran ist von entscheidender Bedeutung für die Funktion einer jeden eukaryontischen Zelle. Die Information, die in Form von DNA (Chromosomen) im Kern gespeichert ist, wird transkribiert in mRNA,

die Information allerdings wird erst im Zytoplasma in Protein übersetzt (translatiert). Gelangt die transkribierte Information (mRNA) nicht in das Zytoplasma, so geht die Information verloren und es kann zu dramatischen Störungen innerhalb der Zelle kommen. Dieser Transport ist aber keine Einbahnstraße; es ist genauso wichtig, dass bestimmte Stoffe und Proteine in den Kern gelangen, damit die Zellfunktion aufrechterhalten werden kann. Gelangt z.B. ein Transkriptionsfaktor, der ja - wie auch die anderen Proteine im Zytoplasma gebildet wird - nicht in den Zellkern, so kann dieser nicht die Transkription der anderen Gene auslösen. Damit sind dann oft dramatische Störungen des Zellgeschehens, bis hin zum Absterben der Zelle oder des Organismus, verbunden. Dies macht deutlich, dass Kernporenproteine eine äußerst wichtige Funktion innerhalb der Zelle ausüben. Die Analyse des T-Gens hat nun gezeigt, dass das T-Protein auch in die Kernmembran eingelagert wird. Interessanterweise ist das T-Protein aber fast doppelt so groß wie das POM121-Protein, d.h. es besitzt eine sehr viel größere Bindungskapazität als das POM121-Protein. Das T-Protein ist daher sehr gut geeignet, mögliche Bindungspartner zu isolieren, die sich an das T-Protein, im besonderen den C-Terminus des T-Proteins anlagern.

Die gewebespezifische Expression des T-Gens zeigt auf eindrucksvolle Weise, dass Kernporenproteine (insbesondere Kernporenmembranproteine) nicht wie 'housekeeping'-Gene in allen Zellen und zu allen Zeiten exprimiert werden müssen. Die vorwiegende Expression des T-Gens im Nervensystem zeigt, dass das T-Protein im Nervensystem eine sehr spezifische Funktion wahrnimmt. Die vorwiegende Expression des T-Gens im Nervensystem kann nun für die Entwicklung von neuen Arzneimitteln und neuer Arzneimittelwirkstoffklassen genutzt werden. Mit Hilfe des T-Proteins können nun neue Stoffe isoliert werden, die den bidirektionalen Transport in Kernporen des Nervensystems gezielt beeinflussen. Die Lokalisation des T-Proteins innerhalb der Kernmembran ist dabei von großem Vorteil. Mit Hilfe von automatisierten Tests können chemische Verbindungen getestet

werden. Viele Pharmafirmen besitzen geeignete Screeningverfahren, bei denen mehr als 200.000 Chemikalien getestet werden können. Hierzu können z.B. Reporterassays (z.B. GFP-Fusionsproteine, farbige Stoffe, usw.) verwendet werden, die den erfolgreichen Transport eines Moleküls in den Kern oder in das Zytoplasma anzeigen. Hierdurch können dann neue Wirkstoffe isoliert werden, die den Transport von Molekülen in Kernporen, insbesondere deren des Nervensystems, gezielt beeinflussen.

Die Identifizierung und Analyse von Wechselwirkungen zwischen den erfindungsgemäßen T-Proteinen (T-, T2-, T3-Protein) bzw. Peptiden oder Fragmenten davon und möglichen Bindungspartnern, die Wirkstoffe im oben genannten Sinn darstellen können, kann beispielsweise mit dem "Yeast Two-Hybrid-System" (Fields, Nature 340, S. 245-247 (1989)) geschehen. Dieses System basiert auf der Entdeckung, daß zelluläre Transkriptionsaktivatoren, wie z.B. GAL4 oder lexA aus Hefe, in zwei unabhängige Funktionsdomänen zerlegt werden können. Beide Domänen sind normalerweise Bestandteil eines Proteins im Zellkern der Hefezelle, welches an bestimmte aktivierende Sequenzen verschiedener Zielgene bindet und deren Transkription reguliert. Dabei bindet die eine Domäne, die DNA-Bindungsdomäne (BD), spezifisch an eine bestimmte DNA-Zielsequenz (upstream activating sequence) in der Nähe des Zielgenpromotors. Die andere Domäne, die Aktivierungsdomäne (AD), erhöht die Transkriptionsrate des Zielgens durch Wechselwirkung mit dem Transkriptionsinitiationskomplex, der am Promotor des Zielgens gebunden ist. Im "Yeast Two-Hybrid-System" wird diese Struktur von Transkriptionsfaktoren in veränderter Form ausgenutzt. Die DNA-Bindungsdomäne (BD) von GAL4 oder lexA wird dort als Fusionsprotein mit einem "Köderprotein oder -peptid" (hier: T-, T2- oder T3-Protein/Peptid) in Hefezellen exprimiert. Dieses Fusionsprotein besitzt außerdem ein Kernlokalisierungssignal, durch welches es in den Zellkern der Hefe transportiert wird. Das Köder-Fusionsprotein bindet dort an eine Zielsequenz (UAS), die sich in dem verwendeten Hefestamm in der Nähe der Promotoren von zwei Reportergenen (z.B. auxotropher Marker



(HIS3) und enzymatischer Marker (lacZ)) befindet. Dadurch entsteht eine Konstellation, in der das Köderprotein oder -peptid in direkter räumlicher Nähe des Reportergenpromotors exponiert wird. In derselben Hefezelle wird nun zusätzlich ein zweites Fusionsprotein exprimiert. Dieses besteht aus der Aktivierungsdomäne (AD) von GAL4 oder LexA und einem Beuteprotein -oder peptid. Es besitzt ebenfalls ein Kernlokalisierungssignal. Das Beute-Fusionsprotein wird also auch in der Zellkern der Hefe transportiert. Falls nun das Beuteprotein und das an der UAS exponierte Köderprotein eine physikalische Wechselwirkung miteinander eingehen, dann erhöht sich die statistische Wahrscheinlichkeit, daß die Aktivierungsdomäne sich in der Nähe des Reportergenpromotors aufhält. Dadurch kommt es zu einer Steigerung der Transkription der Reportergene, deren Ausmaß proportional zur Stärke der Wechselwirkung zwischen Köder- und Beuteprotein ist. Dabei kommen als Beuteproteine z.B. eine cDNA-Bibliothek oder auch eine kombinatorische Peptidbibliothek in Frage.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren, um Inhibitoren oder Enhancer der erfindungsgemäßen T-Proteinfamilie zu identifizieren. Dazu werden die Nukleinsäuresequenzen oder Teile dieser Sequenzen, die Teil des T-Gens oder dessen Paraloge oder Orthologe sind, in geeignete Vektoren inseriert und für die Transfizierung oder Transformierung von Zellen, Geweben oder Organismen verwendet. Diese veränderten Zellen, Gewebe oder Organismen werden dann zur Identifizierung von Inhibitoren oder Enhancern des T-Proteins oder dessen paralogen oder orthologen Proteine (z.B. T2 und T3) oder Proteinen, die mit diesen Proteinen in direkter oder indirekter Wechselwirkung treten, eingesetzt. Die durch diesen Ansatz identifizierten Inhibitoren oder Enhancer können für pharmazeutische Wirkstoffe oder Medikamente oder zu deren Herstellung eingesetzt werden und für die Behandlung von Erkrankungen wie Krebs, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen und Verletzungen des Nervensystems angewendet werden. Bei Verletzungen des Nervensystems, bei angeborenen Schädigungen des

Nervensystems oder bei degenerativen Erkrankungen des Nervensystems können durch diese Behandlung unter anderem gezielt die neuronale Regeneration gefördert oder die Verschaltung einzelner Nervengebiete verbessert werden (Anwendung u.a. Alzheimer, Morbus Parkinson, Schizophrenie, Manisch-Depressive Erkrankungen, Autismus, mentale Retardierung). Die vorliegende Erfindung eröffnet die Möglichkeit zu testen, welche Stoffe oder Therapeutika geeignet sind, die Wirkung des T-Proteins oder der Familie der T-Proteine zu verstärken oder zu verringern. Insbesondere können die veränderten Kernporeneigenschaften, die durch die Proteine T und T3 beeinflusst werden, durch geeignete Screeningverfahren erfaßt werden. Hierzu zählen die z.B. Visualisierung des bidirektionalen Transportes durch die Kernpore oder die Detektion einer veränderten Transkription von zellulären oder Reportergenen. Desweiteren können Stoffe oder Therapeutika identifiziert werden, die die Wirkung von Proteinen hemmen oder fördern, die direkt oder indirekt an der Wirkung des T-Proteins oder der Familie der T-Proteine beteiligt sind. Stoffe oder Therapeutika, die in oben genannten Screeningverfahren eine Verstärkung oder Verminderung der Wirkung des T-Proteins (oder T2 oder T3) zeigen, können eingesetzt werden, um zu determinieren, ob die Verstärkung oder die Verminderung der Wirkung des T-Proteins zu therapeutisch wünschenswerten Effekten führt. Hierzu zählt vor allem die Inhibition des Wachstums oder der Ausbreitung von Tumorzellen oder die Förderung der neuronalen Regeneration z.B. nach Verletzungen der Nerven (u.a. Querschnittslähmung und Schädel-Hirntraumata). Die identifizierten Stoffe können dann als Medikamente oder für die Herstellung dieser Medikamente eingesetzt werden. Durch diese Medikamente ist es dann möglich, die Ausbreitung der krankheitsinduzierenden Zellen zu inhibieren oder zu blockieren, und damit insgesamt die Krankheit einzudämmen oder zu heilen. Eine wichtige Anwendung dieser Medikamente ist u.a. die Verhinderung des Wachstums und der Ausbreitung von Tumorzellen. Ergänzend hierzu kommen die identifizierten Wirkstoffe als Medikamente in Einsatz, die das Wachstum von bestimmten Zellen gezielt anregen. Hierdurch ist es dann möglich, Zellen oder Strukturen des Nervensystems, die

durch eine Verletzung oder durch degenerative Prozesse geschädigt sind, wiederherzustellen. Das T-Protein (oder T2 oder T3) kann auch in solchen Screeningverfahren eingesetzt werden, die es erlauben, nicht nur die veränderten Kernporeneigenschaften erfassen sondern auch vor- oder nachgeschaltete oder parallele Signalkaskaden zu identifizieren. Hierdurch ist es möglich z.B. Tyrosinkinasen oder Tyrosinphosphatasen zu identifizieren, die Proteine regulieren, die wiederum direkt oder indirekt die Wirkung des T-Proteins (oder T2 oder T3) beeinflussen. Hierdurch können geeignete Ziele für die positive Beeinflussung des Zellgeschehens erkannt und charakterisiert werden. Weiterhin kommt dem T-Protein, obwohl es als Kernporenprotein vorkommt, eine wichtige Bedeutung bei den Interaktionen und Wechselwirkungen mit Filamenten der Zelle z.B. Mikrotubuli und Aktin bei. Diese Wechselwirkungen können nun untersucht werden, z.B. durch Fusionsproteine des T-Proteins mit dem EGFP-Protein. Zellen, die mit Konstrukten für solche Fusions-Reporter-Proteine stabil oder transient transformiert oder transfiziert wurden, können mit Stoffen oder Pharmazeutika inkubiert werden um Stoffe zu identifizieren, die die Wechselwirkung des T-Proteins mit Filamenten wie den Aktinfilamenten oder den Mikrotubuli verstärken oder verringern. Hierdurch können Wirkstoffe isoliert werden, die unter anderem das Wachstum von Nervenzellen oder die Hemmung des Wachstums von Tumorzellen positiv beeinflussen. Als Methode zur Identifizierung solcher möglicher Wirkstoffe ist beispielsweise die Immunpräzipitation zu nennen. Hiermit können Proteine isoliert werden, die an die T-Protein-Familie binden. Mit diesen Proteinen können dann weitere Immunpräzipitationen durchgeführt werden, um wieder neue Proteine zu isolieren, die dann nicht mehr direkt mit dem T-Protein interagieren.

Desweiteren betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Identifizierung von weiteren Proteinen, die bei der Entwicklung und Funktion des Nervensystems eine Rolle spielen und/oder ein Kernporenprotein sind, wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist:

- (a) Herstellen eines Antikörpers gegen ein Protein der T-Familie (T-, T2- oder T3-Protein),
- (b) Kontaktieren eines Zellextrakts mit dem Antikörper und Identifizieren des Antikörper/Protein-Komplexes,
- (c) Analysieren des Komplexes, um ein Protein zu identifizieren, das an das Protein des Komplexes gebunden hat und kein Antikörper ist, und
- (d) ggf. Wiederholen der Schritte (a) bis (c), um weitere Proteine dieser Funktion zu identifizieren.

Die Erfindung wird weiter anhand der Figuren beschrieben, welche zeigen:

Figur 1: humane cDNA-Sequenz (Gen T) und abgeleitete Aminosäuresequenz

Figur 2: humane genomische DNA-Sequenz (Gen T)

Figur 3: humane genomische DNA-Sequenz (Gen T)

Figur 4: humane genomische DNA-Sequenz (Gen T)

Figur 5: humane genomische DNA-Sequenz (Gen T)

Figur 6: humane genomische DNA-Sequenz (Gen T)

Figur 7: humane genomische DNA-Sequenz (Gen T)

Figur 8: humane genomische DNA-Sequenz (Gen T)

- Figur 9: partielle murine cDNA-Sequenz (Gen T) und abgeleitete Aminosäuresequenz
- Figur 10: partielle murine genomische DNA-Sequenz (Gen T)
- Figur 11: partielle humane cDNA-Sequenz (Gen T2) und abgeleitete Aminosäuresequenz
- Figur 12: partielle murine cDNA-Sequenz (Gen T2) und abgeleitete Aminosäuresequenz
- Figur 13: partielle murine cDNA-Sequenz (Gen T2) und abgeleitete Aminosäuresequenz
- Figur 14: Spleißvariante des humanen T-Gens mit abgeleiteter Aminosäuresequenz
- Figur 15: Spleißvariante des humanen T-Gens mit abgeleiteter Aminosäuresequenz
- Fig. 16: partielle humane cDNA-Sequenz (Gen T2) mit abgeleiteter Aminosäuresequenz
- Fig. 17: partielle humane cDNA-Sequenz (Gen T3; Protein-Isoform 1) mit abgeleiteter Aminosäuresequenz
- Fig. 18: partielle humane cDNA-Sequenz (Gen T3; Protein-Isoform 2) mit abgeleiteter Aminosäuresequenz

- Fig. 19: partielle murine cDNA-Sequenz mit abgeleiteter Aminosäuresequenz (Gen T3)
- Fig. 20: Oligonukleotide und Peptide (T-Gen)
- Fig. 21: Sequenzvergleich innerhalb der T-Familie
- Fig. 22: Proteinalignment von POM121-Protein und T-Protein
- Fig. 23: Northern Blot Analyse
- Fig. 24: Immunhistochemische Untersuchungen und elektronenmikroskopische Aufnahmen
- Fig. 25: In-situ Hybridisierung mit embryonaler RNA
- Fig. 26: In-situ Hybridisierung mit RNA aus Gehirn
- Fig. 27: In-situ Hybridisierung mit RNA aus fötalem Gehirn
- Fig. 28: In-situ Hybridisierung mit RNA aus Nervengeweben der Maus
- Fig. 29: Vergleich der Coiled-Coil-Regionen zwischen CLIP-Protein, T-Protein und POM121
- Fig. 30: Hydrophobizitätsblots für POM 121, T-Protein und T3-Protein

Folgende Clone wurden gemäß Budapestester Vertrag bei der DSMZ (Deutsche Sammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH), Mascheroder Weg 1b, Braunschweig, am 18. August 1998 hinterlegt:

- Clon JFC277 (DSM12371); humane cDNA; repräsentiert die humane cDNA-Sequenz von Bp 1218-3690
- Clon JFC405 (DSM12372); humane cDNA; repräsentiert die humane cDNA-Sequenz von Bp 1-1891
- Clon JFC601 (DSM12373); murine cDNA; repräsentiert die murine cDNA-Sequenz von Bp 225-3026
- Clon JFC950 (DSM12374); humaner genomischer Clon; repräsentiert humane genomische Sequenz
- Clon JFC955 (DSM12375); humaner genomischer Clon; repräsentiert humane genomische Sequenz; beinhaltet Start der cDNA-Sequenz
- Clon JFC N2112 (DSM12376); humaner genomischer Clon; wurde vollständig sequenziert. Die Sequenz ist in Fig. 2 gezeigt und enthält die Sequenz von Bp 1756-4228 der humanen cDNA-Sequenz.

Am 2. Februar 1999 wurde folgender Clon gemäß Budapestester Vertrag bei der DSMZ hinterlegt:

- Clon JFC-BN27 (DSM 12659); enthält die Sequenz von Bp 4370-8690 der humanen cDNA-Sequenz

Am 19. Februar 1999 wurde folgender Clon gemäß Budapestester Vertrag bei der DSMZ hinterlegt:

- Clon JFC-BN20 (DSM 12698); enthält die Sequenz von Bp 2025-6280 der humanen cDNA-Sequenz

Am 1. Februar 2000 wurde folgender Clon gemäß Budapester Vertrag bei der DSMZ hinterlegt:

- cDNA-Klon pL70 (DSM13270); repräsentiert wesentliche Teile des Gens T3.

Die in den Fig. 2-8 gezeigten Sequenzen entstammen den Klonen JFC955 (DSM 12375) und JFC950 (DSM 12374). Die in Fig. 1 gezeigte Sequenz stammt aus den Clonen JFC277 (DSM 12371), JFC405 (DSM 12372) und JFC-BN27 (DSM 12659) und JFC-BN20 (DSM 12698). Die in Fig. 9 gezeigte Sequenz stammt aus dem Clon JFC610 (DSM12373).

Die Erfindung wird weiter anhand des nachfolgenden Ausführungsbeispiels beschrieben.

### BEISPIELE

Hinsichtlich der verwendeten Methoden wird auch auf Sambrook, J., Fritsch, E.F. und Maniatis, T. (Molecular cloning; a laboratory manual; second edition; Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) und Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley and Sons, 1994-1998) hingewiesen, wobei die nachfolgend erwähnten Techniken, insbesondere Präparation von DNA bzw. RNA oder Northern-Blot dem Fachmann hinreichend bekannt sind und beherrscht werden.

Bevor die Durchführung der Experimente im einzelnen beschrieben wird, soll im nächsten Abschnitt erst einmal die Arbeitsstrategie erläutert werden.



Auf der Suche nach Genen, die im mutierten Zustand Erkrankungen des ZNS (z.B. neurodegenerative Erkrankungen, mentale Retardierungen, Tumorerkrankungen des ZNS) auslösen, wurden aus einer humanen fötalen Gehirn-cDNA-Bibliothek (Fa. Stratagene, Heidelberg) 23 cDNA-Klone isoliert. Eine humane fötale Gehirn-cDNA-Bibliothek wurde als Ausgangsmaterial verwendet, da davon ausgegangen wurde, daß in einer fötalen Gehirn-cDNA-Bibliothek Gene, die in der Entwicklung des ZNS und insbesondere des Gehirns eine Rolle spielen, vorhanden sind. Da aber auch sogenannte Haushaltsgene (Gene, die in den meisten Geweben exprimiert werden) im ZNS exprimiert werden, wurde nun getestet, ob die ausgewählten cDNA-Klone von Genen stammen, die eine ZNS-spezifische Expression aufweisen. Hierzu wurden die in den einzelnen cDNA-Klonen enthaltenen cDNA-Stücke ('Inserts') isoliert und für die Hybridisierung mit Northernblots verwendet. Die verwendeten Northernblots beinhalteten polyA-RNA aus verschiedenen menschlichen Geweben (z.B. Gehirn, Skelettmuskel, Leber und Niere) und verschiedenen Entwicklungsstadien (fötale und adulte Gewebe). Da, wie oben erwähnt, im fötalen Gehirn nicht nur gehirnspezifische Gene exprimiert werden, wurde die Hybridisierung mit den Northernblots dazu verwendet, cDNA-Klone zu identifizieren, die vor allem im Gehirn exprimiert werden und weniger in anderen Geweben. Durch diese differentielle Analyse konnte ein cDNA-Klon identifiziert werden, der ein gehirnspezifisches Expressionsmuster aufweist. Unter Verwendung dieses cDNA-Klons konnte durch wiederholtes Hybridisieren der

fötalen cDNA-Bibliothek die gesamte mRNA-Sequenz für das darin codierte neue Protein isoliert und entschlüsselt werden (Gen T mit darin codiertem Protein TP).

## **BEISPIEL 1: Identifizierung der T-Gene**

### **1. Titration der cDNA-Bibliotheken**

Um eine effektive Infektion zu gewährleisten, war es zunächst notwendig, in einer Übernachtskultur phagenkompetente Bakterien herzustellen. Die in dem Medium enthaltenen Magnesium-Ionen

induzieren den Maltose-Rezeptor der Bakterien, an dem der Phage bindet, um das Bakterium zu infizieren.

Durchführung:

50  $\mu$ l E. coli XL1-Blue in 50 ml LB-Medium ansetzen, wobei dem Medium  $\text{MgSO}_4$  in einer Konzentration von 10 mM zugesetzt wird. Bei 30°C und 220 rpm über Nacht inkubieren. Abzentrifugieren der Bakterien bei 4°C und 1000 xg für 10 min. In 25 ml 10 mM  $\text{MgSO}_4$  resuspendieren. Die so erzeugten phagenkompetenten Bakterien waren bei 4°C bis zu einer Woche lagerfähig.

## **2. Ausplattieren der cDNA-Bibliotheken**

Zum Ausplattieren der Bibliothek mußten Baltimore Biological Lab. (BBL)-Agarplatten, und BBL-Top-Agarose vorbereitet werden. Die Phagen (humane bzw. murine cDNA-Bibliothek, Fa. Stratagene) wurden, um nach dem Ausplattieren Einzelplaques zu erhalten, mit SM-Medium 1:10<sup>3</sup> und 1:10<sup>4</sup> verdünnt.

Durchführung:

Für den BBL-Agar (pH 7,2) werden 10 g BBL-Trypticase, 5 g NaCl, und 10 g Select Agar eingewogen und auf 1 l mit H<sub>2</sub>O aufgefüllt. Der Agar wird durch Autoklavieren gelöst. Nach Abkühlen auf ca. 60°C die Platten gießen. Die Platten werden vor Gebrauch auf 37°C vorgewärmt, um ein vorzeitiges Erstarren der Top-Agarose zu vermeiden. Die BBL-Top-Agarose (pH 7,2) wurde mit 10 g BBL-Trypticase, 5 g NaCl, 6,5 g Agarose und 10 ml 1M  $\text{MgSO}_4$ -Lösung auf 1 l H<sub>2</sub>O angesetzt. Durch Autoklavieren lösen und im Wasserbad auf 41°C bereitstellen. 15  $\mu$ l wie vorstehend angeben verdünnte Phagenlösung und 250  $\mu$ l der kompetenten XL-1 Bakterien in ein 15 ml Falcontube geben. 20 min. bei Raumtemperatur inkubieren. 10 ml BBL-Top Agarose zugeben, schwenken und auf die angewärmte Agarplatte geben. Nach ca. 20 min ist die Top-Agarose-Schicht fest, und die Platten können mit der Agarseite nach oben gestapelt werden. Die Inkubation erfolgt über Nacht bei 37°C. Die Platten sind nach abgelaufener Inkubationszeit bei 4°C lagerbar oder können direkt zum Transfer der Phagenplaques verwendet werden. Zur

Lagerung die Platten diese zusammen mit einem chloroformgetränkten Tuch in Plastiksäcken gut verschließen. Das Chloroform verhindert das Wachstum von kälteliebenden Bakterien und Pilzen.

### 3. In vivo Excision

Die verwendeten cDNA-Banken (humane und murine fötale Gehirn-cDNA-Bibliothek; Fa. Stratagene, Heidelberg) waren in dem Vektor  $\lambda$ -ZAPII kloniert. Hierdurch bestand die Möglichkeit, die Subklonierung des Phageninserts in einen Plasmid-Vektor zu umgehen. Dieses Protokoll erlaubt es auf einfache Weise, cDNA, die sich als Insert im  $\lambda$ -ZAPII-Vektor befindet, durch einen in vivo Ansatz in ein Insert zu überführen, das sich nun im Plasmid Blueskript SK(-) befindet. Das Prinzip dieses Ansatzes liegt darin, daß durch einen Helferphagen Informationen für Proteine eingebracht werden, die eine DNA-Amplifikation nur in dem Bereich des Phagengenoms erlauben, die die genetische Information für das Plasmid mit cDNA-Insert besitzen. Es wurde weitgehend nach dem Protokoll des Herstellers (Stratagene) verfahren.

Insbesondere wurde so ausplattiert, daß Einzel-Phagenplaques auf der Platte waren. Mit diesen Einzelplaques wurde dann das in-vivo Excisionsprotokoll durchgeführt. Aus den Bakterienklonen wurde die Plasmid-DNA und deren Plasmid-Inserts isoliert und anschließend mit Northern Blots hybridisiert. Die Auswahl der weiter zu untersuchenden Klone beruhte auf dem Expressionsmuster bei den Northern Blots.

#### Durchführung:

100  $\mu$ l eines Einzel-Phagen  $\lambda$ -ZAPII-Klones mit 200  $\mu$ l XL1-Bakterien und 2  $\mu$ l Helferphagen (im Stratagene-Kit enthalten) versetzen. 15 min. bei 37°C und 80 rpm schütteln, wobei die spezifische Anlagerung beider Phagentypen an das Wirtsbakterium stattfindet. 3 ml LB-Medium zugeben. 2 h bei 37°C und 200 rpm inkubieren. Während dieser Zeit findet die DNA-Replikation des im  $\lambda$ -ZAPII-Vektors enthaltenen Plasmides, dessen

Zirkularisierung, sowie die Verpackung in Hüllproteine und Ausschleusung aus dem Bakterium statt. Auf 70°C für 20 min. erhitzen. Im Anschluß 15 min. bei 4000g zentrifugieren. Dies tötet die noch verbliebenen Bakterien ab und trennt deren Bruchstücke von den in der Phagenhülle vorhandenen Plasmiden ab, die sich im Überstand befinden. 1 µl davon zu 200 µl SOLR-Wirtszellen geben, 15 min. bei 37°C inkubieren. 100 µl auf LB/Amp-Platten ausplattieren. Über Nacht bei 37°C lagern. Die nun gewachsenen Bakterienklone enthalten das Plasmid mit dem entsprechenden cDNA-Insert. Es wurde jeweils eine Mini-Prep-DNA-Präparation durchgeführt.

#### 4. "random primed" DNA-Markierung

Die radioaktive Markierung der doppelsträngigen Insert-DNA des cDNA-Klons wurde für die weitere Isolation von überlappenden cDNA-Klonen wie folgt durchgeführt.

Durchführung:

Für einen typischen Markierungsansatz 100 ng DNA in einem Volumen von 12 µl H<sub>2</sub>O lösen. 10 minütiges Erhitzen auf 95°C bewirkt die Denaturierung der DNA in Einzelstränge. Ansatz auf Eis lagern, um eine Reassoziaton der beiden komplementären DNA-Stränge zu verhindern. Den Reaktionsansatz durch 4 µl OLB (Oligo-labelling-buffer, 1 µl Klenow (1U) sowie 2,5 µl α-<sup>32</sup>P-dCTP und 2,5 µl α-<sup>32</sup>P-dATP komplettieren. Über Nacht bei Raumtemperatur inkubieren. Während dieser Zeit findet die Bildung des Komplementärstranges, ausgehend von den an einen Einzelstrang angelagerten Hexanucleotiden, durch das Klenow-Fragment der E. coli DNA-Polymerase I statt. Die radioaktive Markierung der DNA erfolgt durch den Einbau des α-<sup>32</sup>P-dCTP und des α-<sup>32</sup>P-dATP.

#### 5. Abtrennen von nicht-eingebauten radioaktiven Nucleotiden

Die Abtrennung der nichteingebauten Nucleotide erfolgte mit Hilfe einer selbst gefertigten Sephadex G-50 Säule. Das Auftrennungsprinzip der Säule beruht auf der

Ausschlußchromatographie. Die kleineren nichteingebauten Nucleotide passen in kleine Poren des Säulenmaterials, während die DNA von diesen ausgeschlossen bleibt. Das Volumen, in dem sich die Nucleotide bewegen können ist daher größer als das Volumen, das der DNA zur Verfügung steht. Trägt man nun ein Gemisch aus DNA und Nucleotiden auf die Säule, so läuft die DNA schneller als die Nucleotide durch die Säule. Dies erlaubt die Abtrennung der nichteingebauten Nucleotide.

#### Durchführung:

Eine Pasteurpipette wurde mit einem kleinen Glaskügelchen verschlossen. Auffüllen der Pasteurpipette mit in Wasser gelöstem Sephadex G-50 ("Fine") bis sich das Füllmaterial 5 cm unter der Oberkante der Pasteurpipette befindet. 2x Spülen der Säule mit TE. Auftragen des obigen radioaktiven Markierungsansatzes. Zugabe von 320  $\mu$ l TE. Die Lösung, die durch die Säule gelaufen ist, verwerfen. Eppendorf-Tube unter die Säule stellen. Zugabe von 350  $\mu$ l TE. Auffangen der durch die Säule gelaufenen radioaktiven Lösung.

#### 6. Plaque-"blot"

Der Plaque-"Blot" wurde für die Analyse der cDNA-Bibliothek vorgenommen, um die in Phagenklonen befindliche cDNA der Hybridisierung zugänglich zu machen.

#### Durchführung:

Eine beschriftete, markierte Hybond-N-Membran luftblasenfrei für 1 min auf die Platte mit den Phagenplaques legen. Das Markierungsmuster wurde übertragen. 10 min auf mit Denaturierungslösung (0,5 M NaOH; 1,5 M NaCl) getränktes Whatmanpapier legen, die Plaque-Seite nach oben. 10 min. in 50 mM Phosphatpuffer neutralisieren. Mit einem Phosphatpuffergetränkten Kleenex-Tuch werden die verbleibenden Reste des Bakterienrasens mit leichtem Druck abgewischt. Die Filter werden bei Raumtemperatur zum Trocknen ausgelegt. Anschließend wurden die Filter 1 h bei 90°C gebacken.

## 7. Hybridisierung

Die Hybridisierung beruht auf der Bindung komplementärer, einzelsträngiger Nucleinsäuren. Dazu wurde die zu untersuchende DNA auf einer Membran immobilisiert und mit einer radioaktiv markierten Sonde hybridisiert. Die komplementäre Bindung bleibt auch nach dem Abwaschen der unspezifisch adhärennten Sonden erhalten und kann autoradiographisch sichtbar gemacht werden. Bei der Hybridisierung wurden einzelsträngige Moleküle unter Salz- und Temperaturbedingungen inkubiert, die die Bildung von basengepaarten doppelsträngen begünstigen. Einen entscheidenden Faktor bei der Assoziations- und der Dissoziationskinetik stellen die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Basen-paaren G-C und A-T dar. Die Hybridisierungsreaktion wird durch Veränderungen der Temperatur und der Salz- und Probenkonzentration beeinflusst.

### Durchführung:

Zunächst die DNA-Filter in Hybridisierungslösung (0,5 M NaPi (pH 7,2); 7% SDS; 0,2% BSA; 0,2% PEG 6000; 0,05% Polyvinylpyrrolidon 360000; 0,05% Ficoll 70000; 0,5% Dextransulfat) mit 0,1 ml/cm<sup>2</sup> bei 65°C prähybridisieren. Dazu die Filter in einer Kunststoffbox in einem Schüttelwasserbad für die Dauer von mindestens 1 h bei 65°C inkubieren. Die Prähybridisierungslösung verwerfen. Die radioaktiv markierte Probe (s. oben 4. und 5.) mit 0,5 ml/cm<sup>2</sup> Hybridisierungslösung (65°C) auf die Filter geben. Die Aktivität der Probe sollte 50 cpm, gemessen im Abstand von 40 cm, nicht unterschreiten. Die Hybridisierung erfolgt über Nacht bei 65°C (humane cDNA-Bibliothek) oder 55°C (Interspezieshybridisierungen Mensch-Maus und zur Isolation der homologen Gene). Die Filter zweimal 30 min mit etwa 500 ml Waschpuffer im Schüttelbad bei 65°C (55°C) waschen. Daran anschließend wurde eine Autoradiographie durchgeführt.

## **8. Autoradiographie**

Die Filter wurden in Frischhaltefolie verpackt. Die Autoradiographie erfolgte bei  $-80^{\circ}\text{C}$  in einer Röntgenkassette, die eine Verstärkerfolie aus Calciumwolframat enthielt. Die Exponierung dauerte je nach Stärke des Signals 30 min bis einige Tage.

Mit Hilfe der oben genannten Techniken konnte die komplette mRNA, die für das Protein des Gens T codiert, isoliert werden. Desweiteren konnte unter der Verwendung von cDNA-Klonen dieses neu isolierten Gens T zwei weitere Gene (T2 und T3) isoliert werden, die mit diesem Gen ausgeprägte Homologien aufweisen. Hierzu wurden wieder die oben erwähnten Techniken verwendet. Zur Isolation der verwandten Gene T2 und T3 wurde die Hybridisierungstemperatur auf  $55^{\circ}\text{C}$  erniedrigt.

### **BEISPIEL 2: Northern Blot**

Die 'multiple tissue Northern blots' wurden von der Firma CLONTECH (Palo Alto, Kalifornien, USA) gekauft und nach den Anweisungen des Herstellers angewendet. Die jeweiligen DNA-Proben der Gene T, T2 und T3 wurden radioaktiv markiert und mit den Northern hybridisiert. Für die Analyse des Expressionsmusters auf Northern-Blot-Ebene wurde für das T-Gen die Sequenz von bp 1-4200 der Fig. 1 verwendet. Für das Gen T3 wurde die Sequenz von bp 1310-4870 der Fig. 17 für die Hybridisierung verwendet. Für das Gen T2 wurde die Sequenz von bp 3120-4230 der Fig. 16. Zur radioaktiven Markierung doppelsträngiger DNA wurde die "random priming" Methode verwendet.

#### **a) Random Priming:**

Für einen typischen Markierungsansatz 100 ng DNA in einem Volumen von 12  $\mu\text{l}$  lösen. 10 minütiges Erhitzen auf  $95^{\circ}\text{C}$  bewirkt die Denaturierung der DNA in Einzelstränge. Ansatz auf Eis lagern, um eine Reassoziaton der beiden komplementären

DNA-Stränge zu verhindern. Den Reaktionsansatz durch 4  $\mu\text{l}$  OLB, 1  $\mu\text{l}$  Klenow (1U) sowie 2,5  $\mu\text{l}$   $\alpha$ - $^{32}\text{P}$ -dCTP und 2,5  $\mu\text{l}$   $\alpha$ - $^{32}\text{P}$ -dATP komplettieren. Über Nacht bei Raumtemperatur inkubieren. Während dieser Zeit findet die Bildung des Komplementärstranges, ausgehend von den an einen Einzelstrang angelagerten Hexanucleotiden, durch das Klenow-Fragment der *E. coli* DNA-Polymerase I statt. Die radioaktive Markierung der DNA erfolgt durch den Einbau des  $\alpha$ - $^{32}\text{P}$ -dCTP und des  $\alpha$ - $^{32}\text{P}$ -dATP.

Die Abtrennung der nichteingebauten Nucleotide erfolgte mit Hilfe einer selbst gefertigten Sephadex G-50 Säule. Das Auftrennungsprinzip der Säule beruht auf der Ausschlußchromatographie. Die kleineren nichteingebauten Nucleotide passen in kleine Poren des Säulenmaterials, während die DNA von diesen ausgeschlossen bleibt. Das Volumen, in dem sich die Nucleotide bewegen können ist daher größer als das Volumen, das der DNA zur Verfügung steht. Trägt man nun ein Gemisch aus DNA und Nucleotiden auf die Säule, so läuft die DNA schneller als die Nucleotide durch die Säule. Dies erlaubt die Abtrennung der nichteingebauten Nucleotide. Dazu wird eine Pasteurpipette mit einem kleinen Glaskügelchen verschlossen. Auffüllen der Pasteurpipette mit in Wasser gelöstem Sephadex G-50 ("Fine") bis sich das Füllmaterial 5 cm unter der Oberkante der Pasteurpipette befindet. 2x Spülen der Säule mit TE. Auftragen des radioaktiven Markierungsansatzes. Zugabe von 320  $\mu\text{l}$  TE. Die Lösung, die durch die Säule gelaufen ist, verwerfen. Eppendorf-Tube unter die Säule stellen. Zugabe von 350  $\mu\text{l}$  TE. Auffangen der durch die Säule gelaufenen radioaktiven Lösung.

#### b) Hybridisierung:

Die Hybridisierung der Northern Blots erfolgte wie nachfolgend beschrieben. Zunächst wurden die Northern blots in 10 ml Hybridisierungslösung (350 ml 20%iges SDS, 500 ml 1M Phosphatpuffer, pH 7,2; 150 ml dest. Wasser) bei 65°C prähybridisiert. Dazu die wurden Northern blots in einer



Glasröhre in einem Hybridisierungs-Rollofen für die Dauer von 6 h bei 65°C inkubiert.

Die Prähybridisierungslösung wurde verworfen. Die radioaktiv markierte Probe wurde mit 10 ml Hybridisierungslösung (65°C) auf die Filter gegeben.

Die Hybridisierung erfolgte über Nacht bei 65°C. Die Filter wurden dann zweimal 30 min mit etwa 500 ml Waschpuffer (80 ml 1M Phosphatpuffer, pH 7,2; 100 ml 20% iges SDS, 1820 ml dest. Wasser) im Schüttelbad bei 65°C gewaschen.

#### c) Autoradiographie:

Die Filter wurden in Kunststoffolie eingeschweißt. Die Autoradiographie erfolgte bei -80°C in einer Röntgenkassette, die eine Verstärkerfolie aus Calciumwolframat enthielt. Die Exponierung dauerte je nach Stärke des Signals 1-4 Tage.

Die Ergebnisse der durchgeführten Northern Blots sind in Fig. 23 gezeigt.

#### **BEISPIEL 3: RNA *in situ* Hybridisierung**

Embryos in verschiedenen Entwicklungsstadien wurden aus schwangeren NMRI-Mäusen isoliert. Die Embryonen und andere Gewebeproben wurden über Nacht mit 4% Paraformaldehyd in PBS bei 4°C fixiert. 10 µm Gefrierschnitte der Embryos wurden auf mit 3-Aminopropyltriethoxysilane beschichteten Objektträgern transferiert. Sinnstrang ("Sense")- und Gegenstrang ("Antisense")-Proben wurden durch *in vitro* Transkription mit α-<sup>35</sup>S-UTP, mit einer spezifischen Aktivität von >10<sup>9</sup> Zerfälle pro Minute/µg, hergestellt. Hierzu wurde der linearisierte Maus-T-Gen cDNA-Klon aus Fig. 9 mit T7- oder Sp6-RNA-Polymerase transkribiert. Die Probenlänge wurde durch alkalische Lyse auf 150-200 Nucleotide reduziert. Die Objektträger wurden in einer Lösung, die 50% Formamid, 10% Dextransulfat, 0,3 M NaCl, 10 mM Tris, 10 mM Natriumphosphat pH 6,8, 20 mM Dithiothreitol, 0,2% Denhardt's Lösung, 0,1

Triton X-100, 0,1 mg/ml *Escherichia coli* RNA und 0,1 mM nichtradioaktives  $\alpha$ -S-UTP enthielt, bei 54°C vorhybridisiert. Für die Hybridisierung wurde die  $^{35}\text{S}$ -markierte Probe ( $8 \times 10^4$  Zerfälle pro Minute pro ml) zum Hybridisierungsmix zugegeben und die Hybridisierung dann für 16 h bei 54°C in einer feuchten Kammer fortgesetzt. Die Objektträger wurden dann in der Hybridisierungslösung für 2 h gewaschen. Die verbliebene nichthybridisierte RNA-Probe wurde dann mit RNase A verdaut. Die Objektträger wurden dann 30 min bei 37°C mit 2x SSC, 0,1% SDS und 30 min mit 0,1x SSC, 0,1% SDS gewaschen. Anschließend wurden die Objektträger mit ansteigenden Ethanol-Konzentrationen dehydriert. Die Objektträger wurden dann mit Ilford K5 Autoradiografieemulsion bedeckt. Nach 1-2 Wochen Exposition bei 4°C wurden die Objektträger in Kodak D19b-Entwickler inkubiert und dann mit Giemsa gefärbt. Die Schnitte wurden in Dunkel- und Hellfeld Ausleuchtung mit einem Zeiss SV8-Stereomikroskop und einem Axiophot Mikroskop analysiert und mit einem Agfa Ortho-Schwarz-Weiß-Film fotografiert.

Die Ergebnisse der RNA in-situ Hybridisierung sind in den Figs. 25, 26, 27 und 28 gezeigt.

Fig. 25: Expression des Maus T-Gens während der Mausembryogenese. Hellfeld- (a,c,e,g) und Dunkelfeldbilder (b, d, f, h) von Horizontal- (a,b) und Sagittalschnitten (c-h) durch einen 10,5 (a,b), 12,5 (c,d), 14,5 (e,f) und 16,5 (g,h) dpc Embryo (dpc = days post conceptionem), die mit einer Antisense-Riboprobe des Maus-T-Gens hybridisiert wurden. dec = Decidua, g = Darm, he = Herz, lab = Labyrinth, li = Leber, me = Myelcephalon, sc = Rückenmark, sga = Spinalganglien, sb = Zahnknospe, te = Telencephalon. Balken = 1 mm

Fig. 26: Expression des Maus-T-Gens im postnatalen Gehirn. Hellfeld- (a,d) und Dunkelfeldbilder (b,c,e,f) von Horizontalschnitten durch einen 1 wpn (weeks post natalis) und 6 wpn Kopf, die mit einer T-Gen Antisense (b,e) und Senseprobe (c,f) hybridisiert wurden. ce = Cerebellum, cor = Cortex, cos

= Colliculus, ey = Auge, hi = Hippocampus, ne = Nasalepithelium, ob = Riechkolben. Balken = 1 mm

Fig. 27: Stärkere Vergrößerung des 10,5 dcp Embryos von Fig. 25 a,b. Die Pfeile zeigen auf einen Bereich von geringer Expression in den Somiten (Pfeile in b). Eine starke Expression ist in der Region zwischen Mesencephalon und Telencephalon ("Forbrain-Midbrain-Junction") zu erkennen. Aod = Aorta dorsalis, me = Mesencephalon, sc = Rückenmark, te = Telencephalon. Balken = 100  $\mu$ m

Fig. 28: Expression des T-Gens während der Entwicklung des Nervensystems. Expression des T-Gens in Neuronen der Mantelzone des sich entwickelnden Gehirns und in Nuclei von peripheren Nerven (Pfeil in b). In proliferierenden Neuronen in der subventrikulären Schicht oder in migrierenden Neuronen der Intermediate-Zone (c,d) ist keine Expression sichtbar. Am Tag 16,5 dcp ist eine starke Expression in sich differenzierenden Neuronen der Mantelzone des Telencephalons sichtbar (e,d). Weiterhin ist eine Expression in Neuronen des Rückenmarks und der Spinalganglien sichtbar (g,h). Desweiteren ist eine geringe Expression in einer einzelnen Schicht unter der Haut sichtbar (g,h). iz = Intermediatzone, mz = Mantelzone, sc = Rückenmark, sga = Spinalganglien, sk = Haut, svl = Subventricularschicht, vn = Ventrikel. Balken = 100  $\mu$ m.

#### **BEISPIEL 4: Herstellung von Antikörpern**

Mit einem synthetisch hergestellten Peptid der Sequenz "EKGEDPETRRMRTVKNIAD " werden Tiere zur Erzeugung von Antikörpern gegen das T-Protein wie folgt immunisiert:

#### Immunisierungsprotokoll für polyklonale Antikörper im Kaninchen

Pro Immunisierung werden 600  $\mu$ g gereinigtes KLH-gekoppeltes Peptid in 0,7 ml PBS und 0,7 ml komplettem bzw. inkomplettem

Freund's Adjuvans eingesetzt.

- Tag 0: 1. Immunisierung (komplettes Freund's Adjuvans)  
Tag 14: 2. Immunisierung (inkomplettes Freund's Adjuvans;  
icFA)  
Tag 28: 3. Immunisierung (icFA)  
Tag 56: 4. Immunisierung (icFA)  
Tag 80: Ausbluten

Das Serum des Kaninchens wird im Immunoblot getestet. Hierzu wird das zur Immunisierung eingesetzte Peptid einer SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese unterzogen und auf ein Nitrocellulosefilter übertragen (vgl. Khyse-Andersen, J., J. Biochem. Biophys. Meth. 10, (1984), 203-209). Die Western Blot-Analyse wurde wie in Bock, C.-T. et al., Virus Genes 8, (1994), 215-229, beschrieben, durchgeführt. Hierzu wird das Nitrocellulosefilter eine Stunde bei 37°C mit einem ersten Antikörper inkubiert. Dieser Antikörper ist das Serum des Kaninchens (1:10000 in PBS). Nach mehreren Waschschritten mit PBS wird das Nitrocellulosefilter mit einem zweiten Antikörper inkubiert. Dieser Antikörper ist ein mit alkalischer Phosphatase gekoppelter monoklonaler Ziege Anti-Kaninchen-IgG-Antikörper (Dianova) (1:5000) in PBS. Nach 30-minütiger Inkubation bei 37°C folgen mehrere Waschschrritte mit PBS und anschließend die alkalische Phosphatase-Nachweisreaktion mit Entwicklerlösung (36µM 5' Bromo-4-chloro-3-indolylphosphat, 400µM Nitroblau-tetrazolium, 100mM Tris-HCl, pH 9.5, 100 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>) bei Raumtemperatur, bis Banden sichtbar werden.

Es zeigt sich, daß erfindungsgemäße, polyklonale Antikörper hergestellt werden können.

#### Immunisierungsprotokoll für polyklonale Antikörper im Huhn

Pro Immunisierung werden 100 µg gereinigtes KLH-gekoppeltes Peptid in 0,8 ml PBS und 0,8 ml komplettem bzw. inkomplettem Freund's Adjuvans eingesetzt.

Tag 0. 1. Immunisierung (komplettes Freund's Adjuvans)  
Tag 28: 2. Immunisierung (inkomplettes Freund's Adjuvans;  
icFA)  
Tag 50: 3. Immunisierung (icFA)

Aus Eigelb werden Antikörper extrahiert und im Western Blot getestet. Es werden erfindungsgemäße, polyklonale Antikörper nachgewiesen.

#### Immunisierungsprotokoll für monoklonale Antikörper der Maus

Pro Immunisierung werden 250 µg gereinigtes KLH-gekoppeltes Peptid in 0,25 ml PBS und 0,25 ml komplettem bzw. inkomplettem Freund's Adjuvans eingesetzt; bei der 4. Immunisierung ist das Peptid in 0,5 ml (ohne Adjuvans) gelöst.

Tag 0. 1. Immunisierung (komplettes Freund's Adjuvans)  
Tag 28: 2. Immunisierung (inkomplettes Freund's Adjuvans;  
icFA)  
Tag 56: 3. Immunisierung (icFA)  
Tag 84: 4. Immunisierung (PBS)  
Tag 87: Fusion

Überstände von Hybridomen werden im Western Blot getestet. Erfindungsgemäße, monoklonale Antikörper werden nachgewiesen.

#### **BEISPIEL 5: Immunhistochemische Untersuchungen**

5

Mit einem wie oben hergestellten affinitätsgereinigten polyklonalen Kaninchenantikörper gegen das T-Protein (nachfolgend Erstantikörper genannt) wurden die in Fig. 24 gezeigten immunhistochemischen Untersuchungen gemacht.

10

Mausgehirn wurde entnommen und wie folgt behandelt.

1.Tag

Schnittdicke 6-10 µm, übliche Fixierung auf Objektträgern, Aufbewahrung bis etwa 2 Monate in -80°C

Schnitte am Abend vorher rausnehmen und über Nacht bei RT trocknen lassen

Objektträger in PBS spülen, abkippen, nochmal spülen, danach 10 min in PBS stehen lassen,

5 Objektträger herausnehmen und um das Gewebe herum die Flüssigkeit mit einem Tuch abwischen.

Mit PAP-PEN (Eiweiß-Glycerin; Fa. Dako) einkreisen, daß keine Flüssigkeit mehr herauslaufen kann.

10 100  $\mu$ l Peroxidase Blocking Solution (Fa. Dako, Hamburg) zugeben, 20 min inkubieren

Objektträger in PBS spülen, abkippen, nochmals spülen, danach 10 min in PBS stehen lassen.

Objektträger herausnehmen und um das Gewebe herum die Flüssigkeit mit einem Tuch abwischen.

15 Normal-(Schaf)-Serum mit PBS 1:10 verdünnen (z.B. Schaf Dako X0503, Fa. Dako Hamburg), 100  $\mu$ l hiervon zugeben und 20 min inkubieren

Objektträger in PBS spülen, abkippen, nochmal spülen, danach 10 min in PBS stehen lassen,

20 Objektträger herausnehmen und um das Gewebe herum die Flüssigkeit mit einem Tuch abwischen.

Erstantikörper in einer Verdünnungen von 1:100 zugeben.

100  $\mu$ l Erstantikörper zugeben (in PBS) und im Kühlschrank in feuchter Kammer über Nacht inkubieren. Kontrolle: ohne

25 Erstantikörper

## 2. Tag

Feuchte Kammer aus dem Kühlschrank nehmen und bei RT stehen lassen. Objektträger in PBS spülen, abkippen, nochmal spülen, 30 danach 10 min in PBS stehen lassen, wenn viele Objektträger analysiert werden, zweimal mit PBS waschen.

Objektträger herausnehmen und um das Gewebe herum die Flüssigkeit mit einem Tuch abwischen.

35 Zweitantikörper 'Antirabbit-Biotinyliert' 1:100 (Fa. Amersham, Braunschweig) in PBS verdünnen und 100  $\mu$ l davon zugeben.

45 min in feuchter Kammer bei RT inkubieren.

Objektträger in PBS spülen, abkippen, nochmal spülen, danach 10 min in PBS stehen lassen,

Objektträger herausnehmen und um das Gewebe herum die Flüssigkeit mit einem Tuch abwischen.

5

Streptavidin-Peroxidase (Streptavidin-horseradish) (Fa. Amersham, Braunschweig) 1:100 mit PBS verdünnen und 100  $\mu$ l davon zugeben.

45 min in feuchter Kammer bei RT inkubieren.

10

Objektträger in PBS spülen, abkippen, nochmals spülen, danach 10 min in PBS stehen lassen,

Objektträger herausnehmen und um das Gewebe herum die Flüssigkeit mit einem Tuch abwischen.

15

Färben: Pro ml Puffer einen Tropfen Chromogen kurz vor Benutzung zugeben. Vortexen und dunkel stellen.

100  $\mu$ l Färbelösung (Fa. Dako, Hamburg) zugeben. Zum Schluß die Kontrolle färben. Etwa 2 min inkubieren.

Objektträger in Wasser inkubieren. Unter dem Mikroskop anschauen.

20

1-2 Tropfen Crystal Mount auf Schnitt geben. Falls eine Luftblase vorhanden ist, mit einem Papiertaschentuch absaugen. Der Rest des Objektträgers wird mit HCl-EtOH zur Entfernung der Farbe abgewischt.

25

Auf Deckgals einen Strich Klebstoff (Eukitt) geben. Deckglas auf Objektträger ohne Erzeugung von Luftblasen andrücken.

Das Enzym am Zweitantikörper führt zu einer Farbstoffbildung (DAB), wodurch das T-Protein nachgewiesen werden kann.

30

Fig. 24 (a-d): lichtmikroskopische Aufnahmen, die zeigen, dass das T-Protein im oder am Kern der Zelle lokalisiert ist. Die elektronenmikroskopische Aufnahme in e zeigt, dass das T-Protein nicht im Kern, sondern in der Membran lokalisiert ist. Die Bilder sind in sehr guter Übereinstimmung mit einer Funktion als membranständiges Kernporenprotein. Die Pfeile in

35

e zeigen den gebildeten Farbstoff, der auf der cytoplasmatischen Seite der Kernmembran zu sehen ist.



**Patentansprüche**

1. DNA-Sequenz, die ein Protein codiert, das an der  
Entwicklung des Nervensystems, insbesondere des ZNS,  
beteiligt ist und gewebe- und entwicklungsspezifisch  
exprimiert wird, wobei die DNA-Sequenz folgende DNA-  
Sequenzen umfaßt:
- (a) die DNA-Sequenz von Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3,  
Fig. 4, Fig. 5, Fig. 6, Fig. 7 oder Fig. 8;
  - (b) die DNA-Sequenz von Fig. 9 oder Fig. 10;
  - (c) die DNA-Sequenz von Fig. 11;
  - (d) die DNA-Sequenz von Fig. 12 oder Fig. 13;
  - (e) die DNA-Sequenz von Fig. 14 oder Fig. 15,
  - (f) die DNA-Sequenz von Fig. 16,
  - (g) die DNA-Sequenz von Fig. 17 oder 18,
  - (h) die DNA-Sequenz von Fig. 19,
  - (i) eine mit (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g)  
oder (h) hybridisierende DNA-Sequenz;
  - (j) Fragmente, Varianten, funktionelle  
Äquivalente, Derivate oder Vorläufer der DNA-  
Sequenz von (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g),  
(h) oder (i); oder
  - (k) eine DNA-Sequenz, die sich von der DNA-Sequenz  
von (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h),  
(i) oder (j) aufgrund der Degeneration des  
genetischen Codes unterscheidet.
2. DNA-Sequenz nach Anspruch 1, die ein Protein bzw. Peptid  
codiert, das die Aminosäuresequenz von Fig. 1, Fig. 9,  
Fig. 11, Fig. 12, Fig. 13, Fig. 14, Fig. 15, Fig. 16,  
Fig. 17, Fig. 18 oder Fig. 19 umfaßt, wobei das Protein  
bzw. Peptid die in Anspruch 1 definierte biologische  
Aktivität hat.
3. Antisense-RNA, dadurch gekennzeichnet, daß sie zu der  
DNA-Sequenz von Anspruch 1 oder 2 komplementär ist und

die Synthese des von dieser DNA-Sequenz codierten Proteins verringern oder hemmen kann.

- 5 4. Ribozym, dadurch gekennzeichnet, daß es zu der DNA-Sequenz von Anspruch 1 oder 2 komplementär ist und an die von dieser DNA-Sequenz transkribierte RNA spezifisch binden und diese spalten kann, wodurch die Synthese des von dieser DNA-Sequenz codierten Proteins verringert oder gehemmt wird.
- 10 5. Expressionsvektor, die DNA-Sequenz nach Anspruch 1 oder 2 enthaltend oder die Antisense-RNA nach Anspruch 3 oder das Ribozym nach Anspruch 4 codierend.
- 15 6. Expressionsvektor nach Anspruch 5, wobei dieser zusätzlich den Promotor des humanen T-Gens oder eines Orthologen des T-Gens beinhaltet.
- 20 7. Expressionsvektor nach Anspruch 5 oder 6, der das T-, T2- oder T3-Protein oder Fragmente davon in Form eines Reporterfusionsproteins kodiert.
- 25 8. Wirtszelle, die mit dem Expressionsvektor nach einem der Ansprüche 5-7 transformiert ist.
- 30 9. Protein, das von der DNA-Sequenz nach Anspruch 1 oder 2 codiert wird und das an der Entwicklung des Nervensystems beteiligt ist und gewebe- und entwicklungsspezifisch exprimiert wird bzw. Fusionsproteine, Fragmente, Varianten, Derivate oder Vorläufer des Proteins.
- 35 10. Protein nach Anspruch 9, wobei dieses eines der folgenden Motive aufweist:  
 Motiv 1: (A,T)(I,P,V)(L,T)(G,A,Q)(L,V)XXX(L,V)  
 Motiv 2: IYTDWAN  
 Motiv 3: AXXXXXXXXXXGXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXQ  
 Motiv 4: SXXXXDX(12,20)KX(17,22)XXXXXXXXXXL  
 Motiv 5: IYTDWANXXLX(K,R)

Motiv 6: KX(18,21)AXXXXXXXXXLX(15,24)S

Motiv 7: NX(3,11)SXXXAXXXXXXXXXL

mit : X = jede Aminosäure

(A,T) = Aminosäure A oder T an dieser Stelle

X(Zahl 1, Zahl 2) = Zahl 1 bis Zahl 2 X's an dieser Stelle

- 5  
10  
11. Verfahren zur Herstellung des Proteins nach Anspruch 9, das die Züchtung der Wirtszelle nach Anspruch 8 unter geeigneten Bedingungen und die Gewinnung des Proteins aus der Zelle oder dem Zuchtmedium umfaßt.
- 15  
12. Antikörper, der gegen das Protein nach Anspruch 9 gerichtet ist, oder Fragment davon.
- 20  
13. Antikörper nach Anspruch 12, wobei dieser durch Immunisierung von Tieren mit einem Peptid mit der Sequenz "EKGEDPETRRMRTVKNIAD" erhalten wird.
- 25  
14. Verwendung der DNA-Sequenz nach Anspruch 1 oder 2, der Antisense-RNA nach Anspruch 3, des Ribozyms nach Anspruch 4, des Expressionsvektors nach einem der Ansprüche 5-7, des Proteins nach Anspruch 9 oder des Antikörpers oder des Fragments davon nach Anspruch 12 oder 13 zur Prävention oder Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems, insbesondere des ZNS.
- 30  
15. Verwendung nach Anspruch 14; wobei die Erkrankung des Nervensystems eine Tumorerkrankung des ZNS ist.
- 35  
16. Verwendung nach Anspruch 14, wobei es sich bei der Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems um die Förderung der neuronalen Regeneration bei Verletzungen des Nervensystems und bei degenerativen Erkrankungen des Nervensystems handelt.
17. Verwendung nach Anspruch 14, wobei es sich bei der

Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems um die Wiederherstellung der neuronalen Verknüpfungen und der Wiederherstellung von angeborenen und erworbenen Fehlfunktionen des Nervensystems handelt.

5

18. Verwendung nach Anspruch 15 zur Hemmung des Wachstums und der Ausbreitung von Tumorzellen.

10

19. Diagnoseverfahren zum Nachweis einer gestörten Expression des Proteins nach Anspruch 9 oder zum Nachweis einer veränderten Form dieses Proteins, bei dem man eine Probe mit der DNA-Sequenz nach Anspruch 1 oder 2 oder dem Antikörper oder dem Fragment davon nach Anspruch 12 oder 13 in Berührung bringt und sodann direkt oder indirekt bestimmt, ob sich die Konzentration des Proteins und/oder seine Aminosäuresequenz im Vergleich zu einer aus einem gesunden Patienten gewonnenen Protein unterscheiden.

15

20

20. Diagnostischer Kit zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 19, der die DNA-Sequenz nach Anspruch 1 oder 2 und/oder den Antikörper oder das Fragment davon nach Anspruch 12 oder 13 enthält.

25

21. Nicht-menschliches Säugetier, dessen natürlich vorkommendes T-, T2- oder T3-Gen eine Veränderung der Genstruktur oder der Gensequenz aufweist.

30

22. Nicht-menschliches Säugetier, wobei eine Veränderung der Genstruktur des T-, T2- oder T3-Gens in dem Säugetier durch die Einführung einer Deletion, an dessen Stelle eine homologe oder heterologe Sequenz eingeführt wird, erreicht wird.

35

23. Nicht-menschliches Säugetier, wobei eine Veränderung der Genstruktur des T-, T2- oder T3-Gens durch Insertion einer homologen oder heterologen Sequenz in das in dem Säugetier natürlich vorkommenden entsprechenden Gen erreicht wird.

24. Nicht-menschliches Säugetier nach Anspruch 22 oder 23, wobei die heterologe Sequenz eine Selektionsmarkersequenz ist.

5

25. Nicht-menschliches Säugetier nach Anspruch 24, wobei die Selektionsmarkersequenz Resistenz gegen Neomycin vermittelt.

10

26. Verfahren zur Herstellung eines nicht-menschlichen Säugetiers nach einem der Ansprüche 21-25 gekennzeichnet durch die folgenden Schritte:

15

(a) Herstellung eines DNA-Fragments, insbesondere eines Vektors, enthaltend ein verändertes T-, T2- oder T3-Gen, wobei das T-, T2- oder T3-Gen durch Insertion einer heterologen Sequenz, insbesondere eines selektierbaren Markers, verändert worden ist;

20

(b) Präparation embryonaler Stammzellen aus einem nicht-menschlichen Säuger (bevorzugt Maus);

25

(c) Transformation der embryonalen Stammzellen von Schritt (b) mit dem DNA-Fragment von Schritt (a), wobei das T-Gen in den embryonalen Stammzellen durch homologe Rekombination mit dem DNA-Fragment von (a) verändert wird,

30

(d) Kultivieren der Zellen von Schritt (c),  
(e) Selektion der kultivierten Zellen von Schritt (d) auf das Vorhandensein der heterologen Sequenz, insbesondere des selektierbaren Markers,

35

(f) Erzeugen chimärer nicht-menschlicher Säuger aus den Zellen von Schritt (e) durch Injektion dieser Zellen in Säuger-Blastocysten (bevorzugt Maus-Blastozyten), Übertragen der Blastozysten in pseudo-schwangere weibliche Säuger (bevorzugt Maus) und Analyse der erhaltenen Nachkommen auf eine Veränderung des T-, T2- oder T3-Gens.

27. Transgene Zelle oder Gewebe, die bzw. das in der Lage ist, ein T-Protein oder ein Teil des T-Proteins bzw. ein

Orthologes davon zu exprimieren.

- 5 28. Verwendung des nicht-menschlichen Säugetiers nach einem der Ansprüche 21-25 oder der transgenen Zelle oder des transgenen Gewebes nach Anspruch 27 für die Analyse der Funktion der T-Gen-Familie.
- 10 29. Verwendung des nicht-menschlichen Säugetiers nach einem der Ansprüche 21-25 oder der transgenen Zelle oder des transgenen Gewebes nach Anspruch 27 zur Identifizierung von Inhibitoren und Enhancern der T-Gen-Familie.
- 15 30. Vertebratengen sowie funktionelles Äquivalent, Derivat oder ein Bioprecursor davon, wobei diese für ein Protein kodieren, das eine statistisch signifikante Aminosäuresequenzhomologie zum T-Gen, T2-Gen oder T3-Gen gemäß einer der Figuren Fig. 1, Fig. 9, Fig. 11, Fig. 12, Fig. 13, Fig. 14, Fig. 15, Fig. 16, Fig. 17, Fig. 18 oder Fig. 19 aufweist.
- 20 31. T-Gen und dessen Vertebratenorthologe und Vertebratenparaloge, die ein Kernporenprotein kodieren.
- 25 32. Vertebratenprotein, das eine Aminosäuresequenz gemäß Fig. 1 aufweist oder eine Aminosäuresequenz, die sich von der Aminosäuresequenz in Figur 1 in einer oder mehreren Aminosäuren unterscheidet.
- 30 33. Vertebraten T-, T2- oder T3-Gen und das darin kodierte Protein, in allen seinen in der Natur vorkommenden allelischen und mutierten Formen.
- 35 34. Arzneimittel enthaltend ein Protein gemäß Anspruch 9 oder ein funktionelles Äquivalent, ein Fragment oder einen Bioprecursor davon in Kombination mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger.
35. Verfahren zur Identifizierung von Stoffen, die einen

verstärkenden oder hemmenden Einfluß auf die Wirkung von T-Protein, T2-Protein oder T3-Protein haben, mittels

- Bestimmung des bidirektionalen Transports durch die Kernporen,
- Bestimmung der Bindung an Filamente der Zelle (z.B. Aktinfilamente und Mikrotubuli), oder
- Bestimmung der erhöhten bzw. verringerten Transkription von zellulären oder Reportergenen.

10 36. Verfahren zur Identifizierung von Stoffen, die einen verstärkenden oder hemmenden Einfluß auf die Wirkung von Proteinen haben, die mit dem T-Protein in direkter oder indirekter Weise funktionell verbunden sind, oder parallele Signal- oder Funktionswege darstellen, mittels

- 15
- Bestimmung des bidirektionalen Transports durch die Kernporen,
  - Bestimmung der Phosphorylierung und Dephosphorylierung von Proteinen,
  - Bestimmung der Bindung des T-Proteins an Filamente
- 20 der Zelle (z.B. Aktinfilamente und Mikrotubuli), oder
- Bestimmung der erhöhten oder verringerten Transkription von zellulären oder Reportergenen.

25 37. Verfahren nach Anspruch 35 oder 36, wobei die veränderte Transkription mit Reportermolekülen, vorzugsweise dem Auftreten von bestimmten mRNAs oder dem EGFP-Protein, nachgewiesen wird.

30 38. Verfahren zur Identifizierung von weiteren Proteinen, die bei der Entwicklung und Funktion des Nervensystems eine Rolle spielen und/oder ein Kernporenprotein sind, wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist:

- 35
- (a) Herstellen eines Antikörpers gegen ein Protein gemäß Anspruch 9,
  - (b) Kontaktieren eines Zellextrakts mit dem Antikörper und Identifizieren des Antikörper/Protein-Komplexes,

- (c) Analysieren des Komplexes, um ein Protein zu identifizieren, das an das Protein des Komplexes gebunden hat und kein Antikörper ist, und
- (d) ggf. Wiederholen der Schritte (a) bis (c), um weitere Proteine dieser Funktion zu identifizieren.



### Zusammenfassung

#### An der Entwicklung des Nervensystems beteiligtes Protein (TP)

Beschrieben werden ein Protein (TP) und dazu verwandte Proteine, die an der Entwicklung des Nervensystems, insbesondere des ZNS, beteiligt sind und gewebe- und entwicklungsspezifisch exprimiert werden, sowie diese Proteine codierende DNA-Sequenzen. Beschrieben werden ferner gegen diese Proteine gerichtete Antikörper oder Fragmente davon, sowie gegen die Expression dieser Proteine gerichtete Antisense-RNA bzw. Ribozyme. Schließlich werden Arzneimittel und Diagnoseverfahren beschrieben, bei denen die vorstehenden Verbindungen zur Anwendung kommen. Außerdem wird ein nicht-menschliches Säugetier beschrieben, dessen für TP codierendes Gen verändert ist.

Fig. 1

[illegible]

Fig. 1 (Forts.)



[illegible]

Fig. 1 (Forts.)

## Humane genomische Sequenz

```

1  GATCAGACTT TGAAGAGTGT TTGTACCATG CTAAAGTTTA CAGAATTTAT
51  TCCTGCTCTT TGAGGGTGCA TTGCAAATCC AGGCTAGAGG GAGAGATACC
101 AGTTAGGAXA GTACAGCAAT ACTCTACTGG GAAATGGTGA GGTGTTTCGT
151 GAAGACAATG GCAACACAGA TGAAGACATG CAGATGGAGG AAATAAAGAT
201 CCAGTTGAGC TTGTTGGCCA GTTGATAGA GGTGAGGTT ATGCATGATG
251 GAGCAATCTA GGTTTTTGTC TTGGGTAGGT GTTTCATGA TAGTACTCAG
301 AATGAATCAT ATAGTTGTAC AGGTTGAATC CCACCCATGT TTGCACAATA
351 GAGTGACTGT CTAGCTGAAA TCCAGATGAC ACTCTGTATG CTAAGCTATG
401 CTTCATGGAA CTGTATAAAG GCACTTGCTA CATAGGCTAG TGGCAGATCT
451 GGAAGTAACC TATATGGTAT ATAGGAAATG AGGTGGCTTT TGTATAAATC
501 CTACAGATAA ATTTTCATTC CTGATCCTAT TATTTTGA CTGTTAGCC
551 CAAGAAGAGT ATTCAGTACT TCATATCCCT GAAGGTAAGA CAGAGTAGTA
601 TTAGATTCAC TATTTGGCAA ATAAAAGGGA TCAAGTCCTA AGATCAAGCT
651 GATGAATCAA CACCTCATAG GATATGTCCC AACCAATTAT ATGGCTTCCC
701 CTATAAATAA AATCTAGTTC TCTTCTCTGG AGAGGAACAG TGAAGAATAT
751 CATAACCTAT GCTACAAACT GCTTGAGTAG GAGCTACTTC TCTCCAAGGC
801 TTTATATCAT TCATTCTGGC AGGCCCTCT GTTTGTTCTC ACCAGCTCCT
851 GGGAAATTTA TTTCTCCTCT AGTGATATAA AAGCTCTCTG TTTGAGATGA
901 AGGGCTGCCC AGTTTATCAG ATCTGTATTA GTCTGTTCTC AGGCTGCTAA
951 TAAAGACATA CCTGAGACTG AGTAATTTAT GAAGGAAAGA GGTTTAATTG
1001 ACTCACAGTT CCACATGGCT GGGGAGGCCT CACAATCATG GCGAAAGACT
1051 AATAAGGAGC AAAGTCACAT CTTACATGGC TGCAGACAAG AGAGCATGTG
1101 CAGGGGAAC TCTCTCCATA AAACCATCAG ATCTTGTGAG ACTTGTTTAC
1151 TATTACAAGA ACAACAGACA GGAAAACCCG CCCCCTCAAT TCAATTACCT
1201 GCCACTGGGA CCCTCCACA ACACATGGGG ATTATGAGAG CTACAATTCA
1251 AGATGAGATT TGGGTGGGGA TACCGCCAAA CCATATGAAG TTCTTTCTTT
1301 GTTACTGGGT ACCATATCCA TTCTGTTGAG GTTCTGAGCC TTTCCAGTTA
1351 CTGTAAC TCTATCTCCT GTCTGTGCTA AGACTCAGTG ACCTCTCTCT
1401 GCCTTGCTTC TGCTTTGTCC TGACCCTTTC TGTGCATGCA CTCACTCTAG
1451 TTTGCCACC TGAGGTGAGA GATGGTCCAG ATTAGCAACA ACAATCTGTG
1501 GACTAAAATC CTCTTTAGGG AGGAAGCAAA ATTCAGATGG ATGTTACTAA
1551 ACAAAGCTCA GAAACAGAGA CCAGGTGTG GGAAGTAAGG TAGTAGCCTG
1601 AGAGCAGCTG GCAGTGT TTTT AGACCTGGAG GGAGGTTAGG TCATCAGCAA
1651 TGAGGAGACT GCCTGAAAA TCCTAGAAAA TTAAGACATC TGGTCAGGCA
1701 AGGTCATATC ACCAGCACAC TTCCCTTTTC AAGTTGAATC CCTTTCCTCT

```

Fig. 2

1751 GTTAAGAGGA TTCAAGTGTC TTTCTTG CAT TTTGTCTTCT CTTCTATATC  
 1801 CATGCTTGCA ATATAAGGAG ACAGCAGTTG GCTGTTTGTG CTAGAAAATA  
 1851 TAAATGGCCA TTTTGAAAGC ATGCCAGACA GGATCTGCGG CAAGTTTTC A  
 1901 ATGTTACTGC TGCCATCTGT TGTTCCTCAG TGCTGGGATG TGAATCTCTT  
 1951 GGCAAACATC TCTCTAATTC TGAAC TATCT TTCACCCCCA TCTAGAGATA  
 2001 TTCACTTACT GAAGTGCCTT TTTAAAGCAA TGTTCCTCAC CAAGGCGATG  
 2051 TTCTGAATGT TTTAAAATGG AAGAATCTGG AATGTTTTTA TTATAATACA  
 2101 TTTTGTATAT CCCAAAGCAA AAATCAATTT CTTCATGGTT AATACTTTTG  
 2151 TAATTTTGTT TTTAATAATA TTTTCCTTTT AAATATAAGA AATATTTTAT  
 2201 TGAATTAATA CTTTAATGTA GCTGTTTCAA GTAAGATAAA ACAGAACAGA  
 2251 TTAGTGTTTT CAACCTTGTT CACAGTTAGC TCTGTA ACTA AGTTGTTGAG  
 2301 CTTTATCTAA GCTTTTTTAT TTTTACATAA CGTTTCCCTT TTCACTTAAC  
 2351 CTTGAAATTA TAGTAATTTG GGAAC TCTA TTCCTCTGAA AGAGAAAGCT  
 2401 AATGCCAAG ATATTTCAAG GGAGAAAGAA GGTTTTTTAA AGGAGAGACA  
 2451 ATTCAGCTCA GACTTAATAG CTGTGATTGC TATTTATTAA GCAGAACGCC  
 2501 TATAACTAAA TTCTCAGATA TCCAAAAAAC AGCCTGTACA TTCTCAAAG  
 2551 TGAAGATTAC ACATTTTCTA AGTTAAGGTA AAAGTTTTGT CTCTGTAGCA  
 2601 TCTTACTGAT TTCTATCTTC TCATTCTGCC TTAATAATGT CACTAAATAA  
 2651 ATGTTTGATG CACTAATACA TGAATAAAC TATTCATGGT AATGATTCTT  
 2701 TAGAAACACA GCTAAGTTTT GTAATTTTGT TTTTAAAAA TTAAAAATTT  
 2751 AAATATAAAA ATGTTTTTAA AAGGCTTGAA TTTCTTGTTA AATGTACACA  
 2801 TTTTAAGTTG TAGGCTGTCT TTAAAAATA TCTCTCCACA CACTGTAGTA  
 2851 TTTAAAACAT CATGATATTA CTATAAAACA TCAACAAATA GGGCAGTGGA  
 2901 AAACATGGTA ATCACTAAAA ATGCTCACAT GTCATATATT AAGACTTGAT  
 2951 AAGTAAACCA CAATAATAAA TAGAAAAGAA ATAGTTGTCT AAAAAGGGAT  
 3001 TCTCACCTTT CAAACCTTAC CATAAAAATG GAATATAAAA GAAGGAAGAG  
 3051 GAGGAGAAAT CAAATTATAT CATAAAATTT TCTGGGCAA AATATTACAG  
 3101 AAGAAAATAA GAAAGATTTA TGGAGTTGAC TGAAACATTT TTGAATCCTA  
 3151 TACATAAAAA TATCGTTAAT TAAAAGGAAA AACAAAGAAA CAGATTTGGG  
 3201 AAATATTTGA AACTGGTTTT TTTT TAGCAT TTAAAAATGT AATACAAATG  
 3251 GATTATTTAA ACTCCATTGC AAAAATACAC AAAGGACATT GACAATGTCT  
 3301 GGAAATAAAA TTAGCTAAGT AAGTTATAGA AAAACTCAGT CTCACAATTT  
 3351 GACAAATGTA ACTGAAA ACT ATTAATATAA TTAGTA ACTA TTTTACATG  
 3401 TCAAAATTTT TGAATTACTA AAGGAAACCA CAATGCCTGA AAGTATCCAG  
 3451 GGTTTTTTTT TTTTTTTATA ATATTGGCAC TGTCATATGG GTGGCAGGAA

Fig. 2 (Forts. 1)

3501 TTGAAGTGAT GTTGTTCCTT CAGTTATTAA GTTGCATCTG CAGTGTTCCTA  
 3551 AATGTCCAAA ACCTGTGAGT CAGTAATTCT CTTTTTGTAT ATTTATCCTA  
 3601 ATACAATAAT TCTAAACATA ATCTCAATAT ATATGTACAA AGTTATTCAC  
 3651 TGCAGTGTTA CTTACAATAG TTAGAAAATT GTAAAATGCT TTATGCATCT  
 3701 TAAAATATAA ATTGTTGAAT ATATAATAGT CCATATGATA TAATTATATC  
 3751 ATTATTATAA ATAATGAATT AGAAAATAAT TTAAGAGCAT TAAAATAATT  
 3801 ATAAGGTAAT ATGAAGTGAA TGAATAATGT ACAGATACTA TAATCAGCAG  
 3851 AGTGTTAACT AGGTAAATTT TTATGTGTGT ATATACTACT TCCTAAAAAT  
 3901 GACTTGACAG AAATCATCAA AATGCTAATG GTGGTTACTT CTGGGTGGGA  
 3951 ATACAGATGA TTTACTTTGT TCCTTTTATG TATTTCTGCA CTGCCCAGTC  
 4001 TTCCACAGTG AGCATATATT GGTTTTTTAA TTTATATAAG ATGGAAAAAG  
 4051 ATACCAAATG GTCTTCAATG AATCCTGGAG TTAACTTTCA TGTGTGTCAT  
 4101 ATGTTATATT CTAAACTTAT CACAAATAGA AGACTTTAAA TCAACTTGTA  
 4151 CCTATTTCAA CTATATAACA GCATCTTTAA AATGAGCATT GAATTAACT  
 4201 ACCAAAACCA ACCATCATGA GGATTATPCA AGTAATGTGT TTAAACAAAA  
 4251 GAATTTGTAA TAAAATTACT TTATCTCCTT TGTGATTTC GCCCATTTA  
 4301 AAAAAATAGA TGTTTCTACT CTCCTTCAGA TATCATTAAA ACATAAACTT  
 4351 GTGCCTGACT GCATAAATCC CTTTTTAACT AATATCACTT ATTACGTTTA  
 4401 ACTAAGTCTA CCTAGGGCTT CCTTGTATAA AGAACAAGAG CTTTCCATTT  
 4451 TTTGTTTACC TAGCCCTTTC TGATGCCACG ACAGAATAGC TGTAATCTT  
 4501 CATTATTTAT ATTCTAGAGA AAATAAAAGC AAATAAAAAG GTCAGTGAT  
 4551 AAAGTTTATT GGTGTTCTC TTTACTCAA ACCCACATGG TATTAATGTT  
 4601 AGTCTCTATG AATATTTTAT GGATAAAATC AGAGCATTAA GTGCATACTA  
 4651 AAAACAATAA GAATGGAAAG ACTTTAACCT TATGTTTATA TGAATTTCTA  
 4701 GGTATCAAG AAGTTTATAG GCTATAGGCT ATAAAGTCTT AGGCTATGAT  
 4751 ATAGTAACCT AATGTAGACT TCCCTTGATA CATGAAAATA ATGGTACTAA  
 4801 GTACAAACAG AAGATGAGCT TAAAATTATT CTTTGAGTCC TCTTGATGGA  
 4851 TTTTTTCCCC CACACTTTCC CCAAATTGT TTTATGCCTA TATTGTAGGA  
 4901 GACCATGCAA GAGACCTAGA GTCTCTTTTT CTTTCATCAC TTTCCAATCA  
 4951 ACAGCAAATC CTATCATTTT TACCACAAA TATATCTTGA AACTCCCTTC  
 5001 TTTTGATTTA CTTGTAACCT CCCATCAAAA ACTGAAGAGT GTCACAATAC  
 5051 TTCATTAAGT TCCCTACTTG CACTCTACCT TTAATATATT TGTAGCACTA  
 5101 AAATGTTTTT AAAACATATA TCTGCTTATG TCATTTTACT GCTCAATACT  
 5151 ATCTGATTTT CTATTGCACT TCTAAGATAC TCTAATTTCT TAGCACTCTA  
 5201 TATAAAATCC TTTAAGGGCT TCCCTGCTCA CCTTTTCAGA CTCAGAACTA  
 5251 TGTATTTCTT TTTGCCTGCT GACTTGTAC CACTGGATTC TTGATTTTGT

Fig. 2 (Forts. 2)



5301 TTA C T T C C A G G T T T T T A C A C T T A T T T T T A C A A T A A A T G T G A A A T A C C C T T  
 5351 T T T G A C A A T A T C T A C A A A T A T T C T T A T A T T G T C T T T A T T G C T C T T T C C T G  
 5401 T A A T G T T T A G T C T T C A T T T T C C T G A T A A T G G C T A T C T A A G T T A T C T C C T  
 5451 C A A G A A G C A G T T A T T T A T T C A C C C A A A T C T T C T A G T C C T T C T C T G G A G T  
 5501 T T T C T C T C A C T T C A T T C C C T T G G T T T T T G C C A C A A T T T G T A A T A A T T T G  
 5551 C A A T T T G G A G T G T T A G A A T G A G G A A T A A T C A C A G G T A A T G A C T A T A G T  
 5601 T T G T G A C T A T G T A A G A T T G G A T T C G T T A T T G A T T T A T T C C A C A A C A C T G  
 5651 A G G C A C T G C A T T T A G C C A A A T G C C A A T C T T G G C A G T G A G A C T C T G A A A G  
 5701 A G A A T C T G C T T C C C C C A C C A T A A C T A C A A A G T G A A A C A A C T C A G A A T G T  
 5751 A C A T A A A T T A C A G A A T G A A A G C A C A C T A G A A G T A A A C A C A G A T G T G G A A G  
 5801 A G G T A A A G T G T C C T T G A A A A T C A T G G A A A G A T T C A T A A A G G G A A T G A C A T  
 5851 T T C A A C T G G A T T C T A A A C C A G T T A T T C A A G C T C C A C A A G G T T G C A C A G T A  
 5901 A A T G A G C A G T G G C A G G A T G A C A T A C C T T A G A A A G T A A A A G G A A T C T T T T T  
 5951 T A A A C T G C T A T A A A A A T C A T T A C A T A T A C A T T T T G T A G G T C G A G A G T A A G  
 6001 G T A T T T A A C A T A A A A T C A T T T T A G T A T A T C A G T G T T T A T A T A G A C T T A G G  
 6051 T T T T C T C A T T T A A A A C C T C T T T T A A T G A C T T G T G C T T T T C T T C A T G G T A  
 6101 A T A A A C A T T T T C C C A G G A A G T G C T G A A T A A A T C T T T C T T G A A A T A C G T T  
 6151 T T A T T G C T T T C T A T C A A T G A C C C T G A A G T A A T A C A G A A T T T A C A C T T C A G  
 6201 C G G T T G C A A T G C T C A A A C T T G A C A G G T A A T G C A C T G T G T T T G C T G A T A T A  
 6251 A G A G T A T G A T G T A G G G C T A A G T G G T T T T G T G C T A T T T A G C T T T C A G G A  
 6301 G A A A A T A A T T G A C T T A A C A T T T T G A T A C T A A A C C C A A A G C C T A A C A G T T  
 6351 A A T T C T T G G T A T T T T A A A T T A T T A T T G C A A A G A T T A T T G T G C C G A A T A A T  
 6401 A T G A A A A T A T T T T A T A T A A T A T T T A A A A A G T A T A T C T C T T T C T T G G T A T T  
 6451 A T T T A A A T T A C C A T A A A A T G T G C G A A A A A G T T A T A C T G A A A T G T G A T A G  
 6501 G A T C T T T T A A A A G T G G T G C C T T G A T T T T G T T A A G T G T T A C C T A G T T T T C C  
 6551 T C T G A A A C A A G A A A C A T A C C C A G A A G T T T C A C G A A A T G G T C T C A T G A A  
 6601 T A T C T A A G G T T A G T C C G T A G T C T C A T C T G A G A C A A G G A A A G T C C C T T C C A  
 6651 C T A T G A G C C T G T A A A A T C A C A A G C A A G C T A G T A C T T C C T A G A T A C A A T G  
 6701 G G A G T A C T G G T A T T G G G T A A A C A C A G C T G T T T C A A A T G G G A G A A A T T G G C  
 6751 C A A A T T A A T G G G T T A C A G G G C A T G C A A T T C C G A A A T C C A T C T G G G C A G T  
 6801 C A A A T T G T A A A A C T C C A A A A T G A T X T C T T T T G A C T C C A T G T X T C A C A T C C  
 6851 A G G A C A T G C T G A X G C A A G A G A T A G G T T C C C A T A A T C T T T G G C A G C T C T G C  
 6901 C C C T G T G G C T T T G C A G G G T A T A T C A C C C C T C C C A G C T G C T T T C A C A G G C T  
 6951 G G C A T T G A G T G T C T G T G G C T T T C C C A G G A A C A A G G T G C A A G C T G T T G G T G  
 7001 G A T C T A C C A T T C T G G G G T T T G G A G G A T G A T G G C C C T C T T C T C A T A G C T C C

Fig. 2 (Forts. 3)

7051 ACTAGGCCGT GCTCCAGTAG AGACTCTGTG GGGGCTCTGA CCCCAGATTT  
 7101 CCCTCCTGCA CTGCCCTAGC AGAGATTCTT CATGAGGGCC GTGCCCCTGC  
 7151 AGAAAACCTCT TTCCTGGGCA TCCAGGCATT TCCATACATC TGAAATCTAG  
 7201 GTGGAGGTTT CCAAACCTCG ATTCTTAATT TCTGTGCACC TGCAGGCTCT  
 7251 CTACCACGTG GAAGCTGCCA AGGTTTGGGG CTGACACCCT CTGAAACCAC  
 7301 AGGCTGAGCT ATACCTTGGC CCCTTTTAGC AATGGCTGGA GTGACTGGGA  
 7351 CACAGGGCAC CAAGTCTCTA GGCTGCACAC AGTATGGGCA CCCTGGGCCC  
 7401 AGCCCTCAAA ATCATTTTTT CCTCCTAGGC TTCTGGATCA GTGAAGGGTG  
 7451 GGGCTGCCAT GAAGACCTAT GACATGCCCT GGAGACATTT TCCCCATTGT  
 7501 CTTGGGGATT AACACTGGCT CCTTGTTACT TATGCAGATT TCTGCAGCCA  
 7551 GCTGAATTC TCCTCAAAAA ATGGGTTTTT CTTTCTACT GCATTGTCAG  
 7601 GCTGCAAATT TTCTGAACTT TTATGCTGTT TCCCTTTTAA AATGCGATGC  
 7651 TCTAACAACA CCCGTCACCT CTTGAATGCT TTGCTGCTTA GAAATTTCTT  
 7701 CTGTCAGATA CCCTAAATCA TCTCTCTCAA GTTCAGAGTT CCACAAATCT  
 7751 CTAGGGCAGG GGCAAAATGC CACCAGTCTC TTTGCTAAAA CATAACAAGA  
 7801 GTCGCCTTTG CTCCAGTTCT CAGCAAGTTC CTCATCTCCA TCCGAGACAA  
 7851 CCTCAGCCTG GTCCTTATTG TTTATATCAC TATAAAAATT TTTGTCAAAG  
 7901 CCATTCAACA AGTCTCTACT CCAAACCTTC CCACATTTTC CTGTCTTCTT  
 7951 CTGAGCCCTC CAAATTGTTC CAGCCTCTGC CTGATACACA GTCCCAAAGT  
 8001 TACTTCCACA TTTTGGGATA TCTTTTCAGC AATGCCCCGC TCTACTGGTA  
 8051 CCAACTTACT TTGTTAGTCC GTTTTCACAC TGTTGATAAA GACATACCCA  
 8101 AGACTGGAAA GAAAAAAGG TTTAATTGGA CTTACAGTTC CACATGGCTA  
 8151 GGGAGGCTTC ACAATCATGG CAGGAGGCAA AAGGCATTTT TTACATGATG  
 8201 GCAGCAAGAG AAAATGAGGA AGATGCAAAC GCAGAAATCC CTGATAAAAC  
 8251 CATCGGACCT TGTAAGACTT ATTCACTACC ACTAGGACAG TATGGGTGAT  
 8301 ACCACCCCA TGATTCAAAT GATCTCCAAC CAGGTGCCTC CCACAACACA  
 8351 TGGGAATTAT GGAATACAA TTCAAGATGA GATTGGGTA GGGACACAGA  
 8401 GCCAACTAT ATCACATGGA TTTCTTATAC TTTTGCTTTT AATAACACAA  
 8451 ACAAAAAAAT ACATCATTAA AAGGTTAGAA GTGAGAAGGT GTTTTATGG  
 8501 AAATCAAAAA TAATATCACC TTAGTGAACA GTATTCTTAT GATTGTAGTT  
 8551 GAATTAGAGA GCAGAATACA TCTAGAAGAT TCAGTAGTAA GCATGTTTCT  
 8601 TCGATTAATG GAAATTTGA ATAGCCTAGC TGATTGAGAT TGAGGTTACT  
 8651 ATTAAATGCC TGAAGTATAA GAGTTGGTTG TTTATGTAAA CAAAATATCT  
 8701 GTTTTACATG TACATGTGTA AGTAGGACTG TTGAGCCCCA GTAACATGAA  
 8751 ATATCAAAGA GCATGACTCG AATACCTGCC ATATGAAGTG CTATTACATC  
 8801 AAAAAAGAGG CGTGTGCTGA AAAATTACCT ACAAATGGCA TTTTCTCAA

8851 ATCAATTTTA AATCTTCAGA ATTTTCATTTT AATAATTGTT TAGTTAATAT  
 8901 TTCAGAATCC CTCATCATAA AAAGCAGGCA AAAGGCAAAA GTCCTTGAAT  
 8951 GTATAACACA TTTGTTTTCA AACAGCCTG CCTCTAACTG TGAATCCAGG  
 9001 AGTGAATCCA GAACTACAAA TTAAC TAAGA TTGGCCCCAT CGAGTTACTG  
 9051 AACGTAAAA ATCTAAAAAC TAAAAGGCAT GCCTCAACAA TTATTTTCTT  
 9101 CTTGGAATCA TTAATTAACC TATGTGTATC CAAACAATAA TCTTCCAGCA  
 9151 GTTTCGCTAG CTACATTTTT AATTACTTAA TATCATGTAA AATTTGTTTT  
 9201 ATTATTGTTT AGTTC TGAAT TTTGACATAT GCATCAAGCC ATGCAACTGC  
 9251 TACCACAGTC TTCTGATCA CTGATCTGTT CTAAATCTCT ATAGCATTTT  
 9301 TCCTTTTCTT AAATGTTGCA TAAATAAAAC CATACCTTAT GTGGCCTTTT  
 9351 GAATCTGGCA TCTTTAACTT AATGCGCTTG AAATTAATCT ATGTCATTTT  
 9401 ATGTATCAAT GGCTCAATCT TTTTAATTGT TAAGAAAAAA TGTATGCTGG  
 9451 GATAAATATC TTTCTAAATG AGTTTTTGT CACAATGCTG AGTGTGTGTT  
 9501 TAGGATAGAG TCCTAGAAAT GGTATCACTA GGTCAAACAT TCAAATAATT  
 9551 TTAAATATT TGATACATAT TGCCAAATAA TCTCAAATTT TTTACCAATA  
 9601 TACATTTATG ACAGTATGGG ATAAATGTGT CTTTCTTATA CCAACTGACA  
 9651 ACATTAATGA TAATACATAA AATATTCTTT GCTAATTGTA TGGGACAGAA  
 9701 ATGTTATATC CTTATTAGCA TTTTATTATT GTGGTTGAAT GACTGTACTG  
 9751 TACAGCCAGA GATATTTGGT TCAAAATCCA TCTTCATTAT TTAGTGTATG  
 9801 TGAAAATTTA GGTGAGCTAT TTAATCTCTT GATGCCTTAG TCTCCTAATC  
 9851 TATAAAGTGG GGATAATTGT ACCAATCATA TTAGGTTCTT GTGAGAATTA  
 9901 ACTGAATTAC TATAGAAAAT GCTTAGAATG GTATCTAGTC ACCAGGAAGG  
 9951 ACTCTCTCTG TATTACTTGT TTATTATCTA ACACGTTTAA TTATTAATGA  
 10001 AGCTCAGTTT CGTTATATGC TTGGGATATT TGAACTTTT CTTAGTGAAT  
 10051 TTTCCAATAA AATTATTTGT CTATTTTCT ATGGACAAGT TGGTATTATT  
 10101 CTTACTGGTT TGTTTCAGGT TCAGTTAGTA AGAATTTTAA GGATTTTCTA  
 10151 TCACATTTTA GCAAACTTTT TCTGCATTTT ATCTTTTTTC TTTCAGATAA  
 10201 TGTTTGCAA ATGTAAAAA AACAAAAGGT TTCTTCATCA AGTTGGTATC  
 10251 TTTATCTTTT TTATTGCTTT GTGATTTGAA AATTCTTGTC CTGAGAACCA  
 10301 AAATATATAT TTGATGAAAT AGTTCCTTTC TTTTACTCAT TCTGAAGTCA  
 10351 TTGGAATTGA ATTTGGCATA TGATATAAAT CCTAATTTTA TATTTTATGA  
 10401 TATTCAAAAT TTCTAACAAA TATTTACTTA ATAATCTAAT CCAGGTTTCT  
 10451 ATGTTTCTT CTGTTTCCTT TATAATGCTT TTTCTGAAGT TATTTTCTT  
 10501 AGACTTAAAT ATTAGTATAA TATTATCATA GAGGAAAAAA TATCTGTAG  
 10551 CTATGAATAA AAGGCTTTCA TCTTATTGTT GCATTAATAT ATTTAAATGT

10601 AGAGAGCATA CAGATTAGCA AAGAAAAAGT ATAATTGCCT TTTTATATAG  
 10651 TTGACATGAA CATGTATAAA GAAAAACCA AAAAATCAAT AAAACAACATA  
 10701 GAACTTATTA GTGAATTTAG CAAGATCATA GCATACAAAG CCAAGATTCA  
 10751 AAATTCATT TTATTTATCT ACTAACAAA AATATTTGAA ATTTGAAAAT  
 10801 TTAAATATGC CATTTACAAT AACATCAAAA TATTGAACAA TAAAGTATTT  
 10851 AGGAATTTAT AAAATGAAAT CTCCTATACC AGGAATTACA GACCATTGCT  
 10901 GAAATAAATG AAAGAAGACC AATATATGTG AAGAGATACT CATTTGTGGA  
 10951 TTGAGAGACA ATATTGTTAA AGTATCAGTA TTTCCCAAAT TAATCAATAG  
 11001 ATTCAATATA ATGGTGAACA GAACACCAGA AGATGTTCTG TCGAAGCTGA  
 11051 CAAGCTATTT CTATAATTCA AATGGAAATG CAAAAGGCAG TCACTGCCAA  
 11101 CACCAGCATG GACTGTCTGG GTTCCAGTAG GTTACTTCAC TACTGCCTCT  
 11151 TCTGTCAGCC ACATCAGAC AGCTGCCCAG AAGCCAGAGA AACTCCTCAC  
 11201 ACCTGGCCCA CTGCTGCAGC TACCAGCATC CAGGCAAGCC ACCATCAGCC  
 11251 CACTGGTAAC TGCCAACAGA GGTACCACTG TACACTACCC TGGGGAACAA  
 11301 AGATAGGCAT GTAGTCAGCC CACCTCTGCC ACCACTAGGG CCTGAAGCCT  
 11351 GGCCACCTG ACACTGCAGT CCTCAGACA GCTTCATCAC AGCTTCTGTT  
 11401 AATAACCACA CCCTAACCTA CCAAGGAAAT CACAAATGTC ACTGACACTG  
 11451 TTTGTAGCCA AAGAAATCAT AGAGAGACTA CATTACTGCA CACACCCATA  
 11501 ATCAAAGCCA CAGTACCCTA TCCAGACAAC ATCACAGGTA TATCTAAAGG  
 11551 AAAAAATTTT CCCATATGAA AGCGAATTCA AATATAGGAA GAAGCGACTG  
 11601 TTACAACAGA TATGCAGATA AAGCTTCAAC AATATCCTAC ATTCAACCAG  
 11651 AAGAAAGAAT CTCAGAAGGT AAAGACAGGT CTTCTGAAAT AATCTAGTCA  
 11701 GACAAAATTA AAAGAGAATA ATCAAATCCT TCCTGACATT TGGGATAACA  
 11751 TTAAAGTGAC CAAATATACG AATTATAGAT ACCCCTGAGA GTGAAAAGAC  
 11801 AAAGAAAAGA TTAGAAAACC CACTTAATTA AATAATATAT GAAAACTTCC  
 11851 TAAGTCTAGC AAGAGTTTTA GATATTTGGG ATGCAGGAGG CTCAATGGTC  
 11901 CCCAGGCCGA TAAACGCAA AAAGGTCTTA TACACAGCAC ATTACAATCA  
 11951 GACTGTTTAA AGTCAAAGAT AAGGAATAAA TTCTAAAAAC AGCAAGAGAA  
 12001 AGTGTATGAT AACCTATGAA GTAAACCTTA TCAGACTGAC AGCAAATTTT  
 12051 TGGCAGAAAC TTTACAGGCC AGAAAGAATA GGACAATATA TTCAAAGTGC  
 12101 TTAAAGAAAA AAAAACTAT CAGCCTTAAA TACTATAGCC CACAAAATTA  
 12151 TCCTTCATAA ATGAAGGAGA AATAAAAGGT TTCCCAGACA CGAAAATGCT  
 12201 GAGGTAGTTT GTTACTACTA GACTGGACCT ACAATAAATG CTCAAGGGAG  
 12251 GTCTGGAAAC TGGTAGTGAA AGGACGACAT TTATCATCAT GAAAATACAT  
 12301 GAAAGTATAA AACTCCCTGG TAAGCAACTA AAGGGAGGTA TCAAATGTTA  
 12351 CCACCAGAGA AATCTAACTA ACCACAATGA CAAACAATAA GGGAAAAAGA

12401 AAGGAACAAA AATATATAAG ACAACAAATA AACAACAATA TAACAGGAAG  
 12451 CCTCACATAT CAGTAATCAC TTTGAATGTA AATGAATTAC ATTCTCCACC  
 12501 TAAACGTTAT GAAATGCCTG AATGATAAAA CTATATGATC CAAATATATG  
 12551 CTGATTACAA GAAACTTACC AGGCAGACAT ACATAGGCTG AAAGTAAAAG  
 12601 AATGGTAAAA GATATTCCTT GCAAATGGAA AGCAATAGTG AGCAGGAGTA  
 12651 GCTATACTTA AATTAGATCA TACAGACTTT AAGTCAAAAA GAGTAAAATA  
 12701 AAAAAGACAA AGGATGTTAT TATATAATGA TGAGATTAAC CCAGCAATGG  
 12751 GAAATAACAA CTCTAAATGT ATATGCATTC AACACTAGAG AACTCAGATC  
 12801 CACAAAGCAA ATATTAGACC TAAAGAGAGA AATAGACTGC AATACAGTAA  
 12851 TAGTGGAGAA CTTCAACACT CCACTTTCAG TATTAGACAG ATAATCTAGG  
 12901 CAAAAAATCA ACCAGTAAAT TTTAGATTTA AACTAGATTT TAGACCAAAT  
 12951 GGACCTAACA GACATTTACA AAACATTCCA TCCAACCACT GCAAAATGAA  
 13001 ATTTGTGTCA TCAGCACATG AAACAATGTC CAAGATAGAC CACCATATGT  
 13051 TAGGCCACAA ATCATGTCTC AGCAATTTTT TAAAAGTTGA AATCATATCA  
 13101 CATATCTTCT CAGACCACTG TTGAATAATG CTAGAAATCA ATGCCAAGAA  
 13151 TAACGTTGGA AACTATACAA ATACATGCAG ATTAAACAAC ATGTCCTGG  
 13201 TTGATCACTG GGACAATAAG GAAATTAAGC TGAAATCAA AAAATTCTTG  
 13251 TAACAAATAA AGATTGAAAC ATAACATATC AAAACCAGTG GCATACAGCA  
 13301 AAAGCAGTGC TAAGAGGGAA GTTTATAGCA ATAAATGCTT AACTGAAAA  
 13351 AGTAGAAATA TTTTAAAATT AGCAACCTAA CAATGTGCCT GAAGAACTA  
 13401 AAAAATCAAG AACAAATCAA ACCCAAATC AGCAGAAGAA ACACAAAAAT  
 13451 AAAGATCAGA AAAGAACTAA ATCAAATAGA GACTAAAAAA ATACAAATGA  
 13501 TTAACAAAAC TAAAATTTGG TTATTCAACA AGATAAATAA AATTGATAAA  
 13551 CCGCTAGATA GACTAAACAA GGAAAAAGAA TATCCAAATA AACACAATCA  
 13601 AAAACGATAA AGGAGACATT ACAACAGATG CCACAGAAAT AAAAAGGATC  
 13651 ATCAGAGACT ATTATTAACA ACTATATGCT GAAAAATGGA AAATATAGAG  
 13701 AAATAGATAA ATTCCTAGAA ACTTACAACC TACCAAGCTG TTGCATCAGG  
 13751 AAGAAATAGA AAACCTGAAC ATATCAGTAA TGATTAGCAA AATTGAATCA  
 13801 GTAATAAAAA ACATCTCCCA ACTCTTTTAA AGCTTTGGAC CAAATAGCAT  
 13851 CACAGCCTAA TTCTACCAAT CATGCAAAGA AGAATACCAG TCTTCTTGAT  
 13901 GCTATTACAA TAAATCAGAG GAAGGAATTC TCTCTGGCTC ATTCTACATG  
 13951 ACCAGTGTCA CCTTGAAACC AAAACCTGAC AAGGACACCA CAAAAAGAAA  
 14001 ACTACAGGCC AATAACCATG ATGAACACAG ATGCAAAAAT CATTAACAAA  
 14051 ATACTGGCAA ACGGAATCCA ACAGCACATC AAAAAAATAA TATACCACAA  
 14101 TCCAGAGGGT TTGTATCAAG GATACAAGTA TGAATCAATG TAAATAAATC

Fig. 2 (Forts. 7)

14151 AATAAACATG ATAAGCATCT TCACAGAATA TAAGACAAAT GAATATATGA  
 14201 TCATCTCAAT AGATGCAGAA AAAAATTTTT GATAAATTC AACATCTCTT  
 14251 CATGAAAAAA ATCTCTAAAA CTCAGCATAG AAGAAACATA CCTCAATATA  
 14301 ATAAAGGCCA TATGTGACAA ACTCAGAGCT AATATCATAC AGAATGGGGC  
 14351 AAAGTTTAAA GACTTTCCTC TAAGAACTGG AACAAGACAA GGATGCAAAC  
 14401 TCTCACCCT CCTATCCACA TAGTACTAGA AGTCCTAGCC AAAACAATCA  
 14451 GACAAGCAAA AGAAATAAAA AGTATCTAAA TTGAGAAGAG CAAGTAACAT  
 14501 TGTTCCTCTT TGCTGATGAT ATGGTTTTGT ATCTGGAAAA TACTAAAAAC  
 14551 TCCAGCAAAA ACCTCTTAGA TTTGATTAAT TAATTTAGTA AAGTTTCAGG  
 14601 ATACAAAATA AAAATACAAA AGTCAGTAGC ATTTCTATGC CCCAATAATA  
 14651 AAATAGCTAG GAAAGAAATC AAGAAAGTGA TCCCATTAA ATTAGCTACA  
 14701 AAAAATTAAA ATACCTGGGA ATAAATCAAG GAAGTTAAAG ATCTCTGCAC  
 14751 AAAACTACAA AACACTGATG AAAGAAATTA AGGATTAAAC AAACAAATTG  
 14801 AGAAACATCC CATGTTTATG GATCAAAAGA ATTAATATCA TTAAATGAC  
 14851 CATACTTCCC AAAGCAATTT CCACATTCAA TGCAATTTCT ACCAAATTAC  
 14901 CAATGTCATA TTTCATAGAA TTAGAATAAT CCTAAAATTA GTATGGAATG  
 14951 AGAACAGAGC CCAAATAGCC AAAGCAATTC TGAACATAAA GAACAAATCT  
 15001 GGTCTGACT TAATCACTAT GCAATCTATG CATGTAACAA AATTGAACAT  
 15051 GGATTTTATC AATTTGTACA AATAAAAAAA TGTAAAAAAA GAACAAAGCT  
 15101 GGAGGCTATA GTAGCCAAAA CAGCATGGTA TTTTGTAGACA AATGGAATGG  
 15151 AATAGAAAGC TCAGAAATAA AGCCATATAT ATATATTGTG TGTGTGTGTG  
 15201 TGTGTATACA CACATACATG TATATATAAT GTGTACATAT AATGTTTTCT  
 15251 ACATGTTCTA ATATTTATAT TCCATTCCAT TATACATATT CCATTTCTGT  
 15301 ATATAGGTTA TATAGAATTG GAAGACTATC TGCCATTAAA AAGAAATGAAA  
 15351 TCCTGTGATT TGCAGCAACA TGGTTGAAAC TGGAGTTCAT TATCTTAAGT  
 15401 GAAATAATCT AGGCACAAAA AGATAAATAT CACATGTTCT CACTTATATG  
 15451 TGGGAGCTAA TAACTTGATT ACATGAAGGT GGAGAATGGA AAGGTAGGTA  
 15501 GGAAACAGAG ACTGGAAAGG ATGAATGGAG GGTAGGAGGG AAGGTGAAGA  
 15551 GAAGAGAGTT AAAAGGTGTA AACATATAGT TAAAAGAAAT AAATTCAATG  
 15601 CTTGATAGCA GAGTACAGTG ACTACAGTTA ACAAATGTA TTATACTCAG  
 15651 GTGATGAACA CCTAAATACT TGATCACTAT GCAATTATAT ACGTGTACA  
 15701 AAATCACTAT GCACTATATA CGTGTAATTA TAAATGCGTA CAAATAAAAA  
 15751 TAATAAAATA CTAATCCAGT ATCATTCCT GACAATGTTA ACTCAGGTGG  
 15801 ATAGGCATTA AGTCAATACT ACTATAAGAA CCACTTCTTG TTTATGTTAA  
 15851 TGCCATATAG AATGAAATAA AATTCATAA AATCCAAAAA ATTAGAAAAA  
 15901 CTATCAAAAC TCAATAATAT TAAGACAACC CAATAAAAAAT GTGGTCAAAG

Fig. 2 (Forts. 8)

15951 GATTGAACA TACATGTCAC CAAAAAATAT ATTCAAATTT CCAATAAATA  
 16001 CATGTAACAA TGTTTCGACAT CGTTAGTCAT CAGAGAAATA CAAAATAAAA  
 16051 TGGAATGAG ATACTACTAG ATAGGCTTTT ACAGAGACTG ACAATACCAA  
 16101 GTATTGACAA GGATATGGAG CAACTGAAAT TCTCATTCCT TGTGGTAAGA  
 16151 ATGTACAATT ATATAACCAC ATTGAAAAA CAAGTTTTCA GTTCTTTTAT  
 16201 TCACCCAAAA TATATGTCTT TTGAAAAA TTTTTCCAG TCTGTGGGTT  
 16251 GTCTTCTCAT TCTCTTGATA TATGTCTTTT CAAAGAGGCT GAGCTTTACT  
 16301 TTAGACAGTG GTCATCAAAG TGTGTATATT TGTGTTTTTA TAATTTATAT  
 16351 GCATATATTC CTGTGAAAAG ATACTGTATG CATTGTTCAA CATGTACAAA  
 16401 TATAAGAAAG ATATAGTAAA GAAATATATA TTTCTAAATT TATAAATGTA  
 16451 TTTATTGGTG TTCCACGTTG CAAACTAAAT AATCTACGTT GGCTAATTTA  
 16501 AGGAATTAAA CTATAGTAGA AGGTCTCAT TTATTGGGAT GATTAGAACC  
 16551 AGCCTTTTTG CAGGCTATTA GCGAATCATA GCACTAGGGC TTCCTGCTA  
 16601 CCTCCACTGA CACCTCTGAC ACTTGAAACT TGAGGCCAGA TATCTGCCCC  
 16651 TGCTGATAGA AAACAACTGA ATAATTTAAT TTGCTAGATA ATAGAAAAGA  
 16701 ATCAAATGAC TCTGCCACAT TGCTTGCCAG AAGATTGTTT TTCTCATTTG  
 16751 TGACCTCTTG CCTATAAATG ATAGATAGTC CCTGTGCTGC ATGCTATAGG  
 16801 TGTTTCGTAAG AGAGTCTGGG AATGTGAGCT TTTTATATCC TATTTTGGG  
 16851 TGGTAAAGGT CATTCTATTA GTCTGTTCTT AACTGCTAA TGAAGACATA  
 16901 CCCCAAATTG GGTACTTTAT GAAAGAAAGA GGTTTAATTG ACTCACAGTT  
 16951 CAACATGACT GGGGAGGCCT AAGGAAAGTT ATAATCATGG GGGAAGGGGA  
 17001 AGCACACATG TCCTTCACAT GGTAGCAGGA AGGATAATGA GTAAAAGGGG  
 17051 GAAAAGCCCC TTATAAACT ATCAAATCCC ATGAGAACTC ACTCTCACAA  
 17101 GAACACAATT AGAGTAACTG CCCCCATGAC TCAATTACTT CCCACCAGGT  
 17151 CCCTCCCACA ACACATGGGG CTTATGGGAA CTACAATTCA AGATGAGATT  
 17201 TGGGTGGGGA CACAGCCACA CCATTTTCATT CCACCTCTGA CCCCTCCCAA  
 17251 ATCTCGTGTT CTCACAATTC AAATACAATC ATGCCCTTCC AACAGTCCCC  
 17301 CCAAAGTCTT AACACATTTT AGTATTACA CAAAAGTCCA AGTCCAAAGT  
 17351 CTAATCTGAG ACAAGGCAAG TCCCTTCTGC CTATGAGCCT GTAAATTGCA  
 17401 AAGCAAGTTA GCTACTTCCT AGATACAATA GGGTCACAGT CATTGGGTAA  
 17451 ATACACACAT TCCAAACGGG AGGAATTGAC CAAAACCAAG GGGCTACAGG  
 17501 CCTCATGGAG GTCCAAAATC CAATAGGGCC ATTGTAAAC CTAAAGTTT  
 17551 CAAAATTATC TCCTTTGACT TCATATCTCA CGTCTAGGTC ATGATTATGC  
 17601 AAGAGGTGGG CTCCCACAGC TTTGGGCAGC TCTGCCTCTG TGGCTTTGCA  
 17651 GGGTACAGCC CCACTCCAGG CTGCTTTTAC AAGCTAGTGT TGAGTGCCTG

17701 CAGCTTTTCC AGGCACATGG GTGCAAGCTG TAGGTGGATC TACCATTCTG  
 17751 TGGTCTGGAG GATGGTGGCC TTCATCTCAC AGATCCACTA GGCAGTACCC  
 17801 CAGTGGGGAC TCTGTGTGGG GGCTCTGATC CCACATTTCC CTTCCACACT  
 17851 GCCCTAGCAG AGGTTACCA TGAGGGCTCC ACCCCTGCAG CAACTTCTG  
 17901 CCTGAACATC CAAGCATTTT CTTACATCCT CTGGAATCTA GGCGGAGGTT  
 17951 TCCAGACCTC AATTGTTGAC TTCTCTGCAA ATGTAGGCTC AACACCCCAT  
 18001 GGAAGCTGGC AAAGCTTGGG GCTTTCACCT TCTGAAGCCA TGGCCTTAGC  
 18051 TGTACCTTGG CCCTTATTAG TTAAAGCTGG AGCAGCTGGG TTGCAGGGCA  
 18101 CCAAGTCCCT ATGGTGCATA CAGCAGGGGG GCCCTGGACC CAGCCCACAA  
 18151 AACCAATTTT CCCTCCTAGG CTTCTGGGCC TGCATGAGT AGGGTTGCCA  
 18201 CAAAAGTCTG TGACATGCCT TGGAGACATT TTCCCTATTG TCTTATTAAG  
 18251 ATTTGGCTCA TAGTTACTTA TGCAAATTTT TGCAGCAGGC TTGAATTTCT  
 18301 CCTCAGAAAA TGAGTTTTTC TTTTCTATGG CATCATCAGG TTGCAAATTT  
 18351 TTAAACTTTT TATGCTCTGC TTCCCTTTTA CAATTAAGTT CCAATTCCAA  
 18401 ACCATATCTT TCTGGATACA TAAAGTGA TGCTTATAAC AGCACCCAAA  
 18451 TCATATCCTG AACACTTTGC TTCTCAGAAA TATCTTCTAC CAGATACCTT  
 18501 AAATTATCGC TCTCAAGTTC AAAGTACCAC AGATCTCTAG GGCAGGGGCA  
 18551 AAATGCCACC AGTCTCTTTG CTAAAGCATA ACAAGAGTCA CCTTTGCTCC  
 18601 AGTTCCCAAC AAGTTCCTCA TCTCCATCTG AGACCACCTT AGCCTGGATT  
 18651 TCATTGTCCA TATCATTATC AGCATGTTGG TCAAAGCCAT TCAACAAGTC  
 18701 TCTAGGAAGT TTCAAACCTT CCCACATCTT CCTATCTTTT TCTGAGGCCT  
 18751 CCAAAGTGT CCAACTTCTG CCTGTTACCC AGTTGCAAAG TTACTGCCAC  
 18801 ATTTCTGGGT ATCTTTACAG CAGTGCCCCA CTCCTGGTAC CAATTTACCA  
 18851 TATCCATTTA TTCTCATGCT GATAATAAAG ACATACCCAA GGCTGGGTAG  
 18901 TTTATAAAGA AAAAGAGGT TTAATTGACT CACAGTTCAG CATGGTTGGC  
 18951 AAGGCCTCAG GAAACAGAAT CATGGTGAA GGAAGCAAA CACATCCTCC  
 19001 TTCACATGGT GGCAGGGAGA AGAATGAGCA AACGGGGGA AAAACCCTTA  
 19051 TAAAATCATC AGATCTCATG AGAACTCACT CTCTTGAGAA CAGCATGAGG  
 19101 GTAACCATGT CCATGATTCC ATTACCTCCC AACGGGTTCC TCCCATGACA  
 19151 CGTGAAGATT ATGGGAACCTA CTACAATTCA AGAGGAGATT TGGGTGGGGA  
 19201 CACAGCCAAA CCATGTCAGT CATGATATGA GAAATTATCA AATTAAGATG  
 19251 TAGGGAAGGT TTTTAAAAGA TTTGAGCAAC CACAAATGAC AGATATGTGC  
 19301 TATAGTAGTG CAAAATACCA TTTTGCTCTT ATTAAAAATA TAATTGTTCT  
 19351 TGATAATCTG AATTATAAAT GTCATGGATA ATTATGATGC ATTATGCTCT  
 19401 CAGCAGCTAA AACTTCAAGC AAAATACACA CCTAGAGAGC AATCAGCCTT  
 19451 AACATAATT CTATAAATTT AATTTCTTT ATTTCTGATA ATTACATTTT

Fig. 2 (Forts. 10)



19501 AGTTGACTTC ATATGTGATC TAAATACATT ACCATTATTT TGGACTTATG  
 19551 ATGTAGCTCT TGAAGTACAT ATATGATGTA GCTCTTAAAG TACATATAGA  
 19601 AGAGCAGATA AAGTATCAGT TCACCATTTC TTTGTAGTTT GTGCTTTCAT  
 19651 GATGAATATT CTCATCAATG TACAGATTAT TTGCAGGAGC CTTTTAAATC  
 19701 CATGTGTCCA TTTTATGAGA CTTAGCTTTT GTCTGTATAT AATGTGTTTA  
 19751 TTCAGTGTGC ATGGATTAAT TTGAGAGAGC ACAGGTATGG GTATCTTTAC  
 19801 AGCAGTGCCC CACTCCTGGC ACCAATTTAC TGTATTAGTT TATTCTCATG  
 19851 CTACTAATAA AGACTATATA TCACAATAAA CTGAGAACCA GCTGGTAAAT  
 19901 GAGAGAACTG TGGTCCACCT TTTCATTGTG GAGTTCTCAT TTTCTTAGC  
 19951 TTATGCTGCT TATTC AACAC TATTTCTGCA TAATCTAATG CATTCACTAA  
 20001 ATGAAGGTGC TGTGTTAGCC TCCACATGAT ATTAATACAG CCTATTTAAT  
 20051 TTATCCTTCT TTAGATTAAA AATAAATAAG TAGTCATGTG CCACAGAATG  
 20101 ACACCTCAGT CATTTGGTCA TTGAAGGACC ACATCTATTA CTGTGGTCCA  
 20151 ATAAGATTAT AATAACATAT TTTTCCTGTA CATTTTCATT GTTCTGATAT  
 20201 GTTTTGATAC ATAAATGCTT ACCATCGTGT TAGAGTTGCC TGCAGTATTC  
 20251 AGTACAGTAA CATGCTGTAC ACCTAGGAGC AACAGGCTAT ACCACATACC  
 20301 TTAGGTGTAT AGTTAGGTTA TACCATCTAG GTTTGTATAA GTACACTCTA  
 20351 TGATGTTCTC ACAATGAACA AAATCACCTA ATGATGCATT TCTCAAAACA  
 20401 TGTCCCTGTC ATTAATACAG TATGTAACAA TACAGTTAGT ACAATATGTA  
 20451 ATACATGACT ATATTCAGAA TTTTAGCTAT TTCTCTTATA TTTCAAATGG  
 20501 ATTTTCTTAT GCACTGTGTG GCACGGGCAT TTCATTTTAG TAACCACAGT  
 20551 CTGGGAAAGG AGAAGTCTTT GAAGGATGTT GAGCAAGGTT ATGACATGGC  
 20601 CAGATGTGAA TTTTGTATCA GTGACTCCAT GTTAGCAGAT AAAGTTGTAT  
 20651 TGGGAAAGAT CAAAAGCATG AAGGCCAGAT AAGAGGATAC TGTATGTTAT  
 20701 CATGGATGGA AATGTGAGGG ATGGCAGGAG AGATGCTATG ATTGAATGAA  
 20751 TCTCAATATT CTTGGTGATC AAAGAATAAT GAGACTCATC CAATAAGACT  
 20801 CTGTGAATGA TTGAATGTAG TTCCTAAGCT AGGAGGAAGA ATGAGGAATG  
 20851 ATTTTCTGGT TCCTGACTAC AGCACAAGTT TTTGATTTTT AGAACAAAGA  
 20901 ATAAATTTGT ACATGCTTTA TGATTCCTGG TTGAATTTTT AAGGATAAAA  
 20951 AAGTCAGCTG TAATATTATT CTTTCCTGAT ACCATGCAGT ATTTGTATCA  
 21001 GTGATCTTAT TCATTCCACA CACATTCTTC TTGAACCTGG ACACTGCTCT  
 21051 AGACACTGAT TCTTTCCAAA TATCAGATAA GGTATTCTT ACGTAGACCC  
 21101 TCAGTTCATA TAAATATGAT TTTCCCAAAA TGTGAAATAA GTGACTTTTC  
 21151 ATAAGATATT TTTTAAAAGA ATGTCTTAAT AATAAATTGT GAATGTTGCA  
 21201 TGGAATGTA GGTGACTTGC ATTGTGCATC CTGTGTTTGA TTCACTGCTC

21251 TTGCATGTCT TGCCTTTAGC TGGGATGACA GCAGTTCAGT GAGCAGTGGT  
 21301 CTCAGTGACA CCCTTGATAA CATCAGCACT GATGACCTGA ACACCACATC  
 21351 CTCTGTCAGC TCTTACTCCA ACATCACCGT CCCCTCTAGG AAGAATACTC  
 21401 AGGTGAGAAT TACCACCTTT CTTTTTCCAG TGTTCCTGCC AGCTTTTTTCC  
 21451 CCAAAATTAC TTAATATTAG ATTAAGGTAT AGCACAAGCC CTTAATCCAA  
 21501 AATTATTACA GAAACTGGAA AATGCAGAGA TAATAAGGAC TCCCTTTGCC  
 21551 ACTCCTGAAC CCTGAAGCAT CTTTCATCTT AGTCTTTCCT AAAGCCACAA  
 21601 CCCTTAGGAG GAGCAACAAT GTGCACTGCA GCCAATTTTG AATAAACAGA  
 21651 AGCAGCTTAT ATATATATAT ATATATATAT ATATATATAT ATATATGATA  
 21701 TACATTACAT ATTTATATAT ATGTAATATA TGTGCCATAT AGCCTGGTGG  
 21751 TATAGTTATC TATACAAATA TATTTATTTA TTGTTAATAT ATAGAGTATA  
 21801 TAAATATCTA TTTATATAAT AGATATTTAT ATATATTAAA TATCTATTTA  
 21851 TATAATAGAT ATTTATATAT ATTAAATATA TAAAAATATA TAACATATAA  
 21901 TAGATATATA TTTTATATAT TATATAAATA TATATTTATA TATTTAATAT  
 21951 ATTAATGATG AATTACTATA TTTGTATAGA TAACTACACC ACCAAGCTAT  
 22001 ATGGTGTGTA TATATTAATA TATAATGTAT AATTCTATAT TAATATAATA  
 22051 GTAACATATC AATACTTAAT ATAATATATA TTCAATTGAT TACAATCTAA  
 22101 TTCAGAAAGA TTTATGTTGC CATATCTCTC CTTACAATAT CGATATGTTT  
 22151 GTTTAAAAAT CCAGCAATTA TTTTCATAGT CTAATTTTAG ATAGTTCTTG  
 22201 ATTAATTTTA TATGATCTCT GAAATATATC ACTGGATCTG TTGTGAATGA  
 22251 TAAATCAAAA ATGAAAAATG GACATTACAT CATTAAGTTC TAGCTTGTCT  
 22301 TACTACTTCT TATGACATTT GATATAGAAA ATTTCTACCT TTCTGTAGCG  
 22351 TTTAATTGGT GTTTTCTGCA TGTATTTATT CTGAAATTCT CTAATATCTG  
 22401 CAAGTGGGAA TTATGTGGCT AAAATTAATA AAATGTAAGT GAAGGTAAAT  
 22451 CAAAATAGAA TCTTTGGATT TATCCAGTTA TCTGAAAGTA CATTTCATTG  
 22501 CCTTAATTCA CACTTTATAA ATTTTCTTAC ATAAAGTTTT TCTGTAATAT  
 22551 TTGTCTTTAT AGCTGAGGAC AGATTCAGAG AAACGCTCCA CCACAGACGA  
 22601 GACCTGGGAT AGTCCTGAGG AACTGAAAAA ACCAGAAGAA GATTTTGACA  
 22651 GCCATGGGGA TGCTGGTGGC AAGTGGAAGA CTGTGTCCTC TGGACTTCCT  
 22701 GAAGACCCCG AGAAGGCAGG GCAGAAAGCT TCCCTGTCTG TTTCACAGAC  
 22751 AGGTTCCTGG AGAAGAGGCA TGTCTGCCCA AGGAGGGGCG CCATCTAGGC  
 22801 AGAAAGCTGG AACAAGTGCA CTCAAAACAC CCGGTAGGCT TGTGTTTGC  
 22851 CAGCTGTTAT GCAAAAAGTGC TTTACTTTAT TGTTTCCATT CAATCTTTGT  
 22901 TTTCTCTAAC AATAGCATTT CTAAAATACC AAATTCCTTAT CCATATTAAA  
 22951 CATGGAGTCA AATAGTTAAA TAGTTTTTCT GTCTACGTTT CACAAACTCG  
 23001 TCATAGAAGC CCAAGTAGGG CCTATATCTA GGCATTCTCT GGAAAGCCTC

Fig. 2 (Forts. 12)

23051 CTCATAAACT AGGGGTACTG GATGCCTTAC CTTGCCAGAG TTATTTTCAGG  
 23101 TAATGGGGAA ATAAGATTAG GTTGCTAAAG CAACAGTTAA GTTTTTTTGT  
 23151 TTTTGTCTCG CGTTCTTAAT GAAAGTTTGG AATTTTTTACA CTAAATATGC  
 23201 CACTGAATTG CACTACAGAC TCTGAGAGGA ACAAGCAATG AACTAATCA  
 23251 ATTGGAATGC TGGAGATTG AAATATTGTC TGTGTATTAG ACTTCATGAA  
 23301 AGAAGAGAAT GAAATAGTTC TTCAAAATTG TGCCATACTT TTTTAAAAA  
 23351 GACTCTCCCC GTATTTTTTAA AATAATGCCT AATTATAAAT AGTGCCACCT  
 23401 GAAGCACTAA TTAACAGGGT ACTCCAAATA TAATCATCTC ACAGATATTC  
 23451 AAATGAATTC TTTTCTAGT AATTAGCTTG ATAGGGTTAA GTGTTACCTT  
 23501 TTTAAAAAGA GTTGCAAAAT ATAAGACATT AACAAATAGC AAAACATATG  
 23551 TTTTCATTTT ATCTCTTCCA TCTCTCATAA TGTTTCTTCT GACAGCCAAA  
 23601 TTTTGTAGC TATGCACTCA GTCCTCTCAA TATATGAGAT TTTTGATCTA  
 23651 AGCCAATACA TTTAGGAAGG GAAATAATAT AAAGAAGCAT TCACATTTTA  
 23701 CACATTGTTT CACGAAGTGT GGTGATATCA AACTCTACAG GCACATATAT  
 23751 TTGTGTATTT CTCCTTAATT AGGGAAAACC GATGATGCCA AAGCTTCTGA  
 23801 GAAAGGAAAA GCTCCCCTAA AAGGATCATC TCTACAAAGA TCTCCTTCAG  
 23851 ATGCAGGAAA AAGCAGTGGA GATGAAGGGA AAAAGCCCCC CTCAGGCATT  
 23901 GGAAGATCGA CTGCCACCAG CTCCTTTGGC TTTAAGAAAC CAAGTGGAGT  
 23951 AGGGTCATCT GCCATGATCA CCAGCAGTGG AGCAACCATA ACAAGTGGCT  
 24001 CTGCAACACT GGGTAAAATT CCAAAATCTG CTGCCATTGG CGGGAAGTCA  
 24051 AATGCAGGGA GAAAAACCAG TTTGGACGGT TCACAGAATC AGGATGATGT  
 24101 TGTGCTGCAT GTTAGCTCAA AGACTACCCT ACAATATCGC AGCTTGCCCC  
 24151 GCCCTTCAAA ATCCAGCACC AGTGGCATT CTTGGCCGAGG AGGCCACAGA  
 24201 TCCAGTACCA GCAGTATTGA TTCCAACGTC AGCAGCAAGT CTGCTGGGGC  
 24251 CACCACCTCG AAAGTGAGAG AACCAACTAA AATTGGGTCA GGGCGCTCGA  
 24301 GTCCTGTCAC CGTCAACCAA ACAGACAAGG AAAAGGAAAA AGTAGCAGTC  
 24351 TCAGATTGAG AAAGTGTTTC TTTGTCAGGT TCCCCCAAAT CCAGCCCCAC  
 24401 CTCTGCCAGC GCCTGTGGTG CACAAGGTCT CAGGCAGCCA GGATCCAAGT  
 24451 ATCCAGATAT TGCCTCACCC ACATTTTCGAA GGTAAGGATG TATAAAATGA  
 24501 TGCTGGAAAA ATATAAAGGA TAAATATGTG TTAGACACAT ACATTACATA  
 24551 TAAATGTGTG TATATATATA TTTTAAATAT GTATAAGGTA TATAATATAT  
 24601 ATATCTTAGA ATTCTTTAAA GTACACAGTG AGCTCTATGA AGCTTATCAT  
 24651 ATAAACAGCT AGCAAAAAAA ATAGTTCTCA TTTTGAGAAA CAGTCAAACCT  
 24701 TCAAAGTTTC ACTGTCATTG TGATACTAGC AACACAAACA TCTAAGAGAC  
 24751 TTAAAGCTG ATGGTAATAC CTAAGTGTAG TGATAAGGCA AAGTAATAGC

Fig. 2 (Forts. 13)

24801 TTGTAAAATT TCTATAGATT TCCATTCCCTC CTTTTCACAT TAAAAATTAA  
 24851 AACCAAATAG GTTTTCATGA CTTTGGGCAT TCATTTCAG TGTCATTTTC  
 24901 TTGCTGGCTC TTAATGAGTT GGTGATCATA AATGTAGATG AAGTTGTTTT  
 24951 CCTTGTAACA GATTCCATTG GACAGATTTA TACAGTGTCA TATCTTGACA  
 25001 CATTAAAGAC AATCAAGATA TGACATAATT TGAAACTATT CCAGTGTTTG  
 25051 GTACAGTATC ACAACTGAAG AGTGGGCTAA GCTTTCTAAC TCTTCATCTG  
 25101 CTTTCTTTGA CATGACTCTG GTAAGGATCA TGACTTGGTT TCTGTTCCCTG  
 25151 GATTGTTTTT GGTGTTAAAT ATGTGAAGTT CTGCTCTAAG ATATCACTGT  
 25201 TTTTAAATAC CCATGTGTTT TTAAGTGGTA GGAAAAATAA TGCAGTTAAA  
 25251 AATTGGGGAC AAATATCTAA ACCTCTCTGA GTCTGTTTTT TCATCTGCAA  
 25301 AATGGTAGAG TGTGGTTTAT AGTTCATTAT GGGTTCAATA TTTTAAATGT  
 25351 TTGTTTTTAT TCTGTTGACT AAACCCAGAA CTTTGATATC TTGGAAAGGA  
 25401 AAGATTTTGA AACATTTATT TTACAATAAA GCAATTTTCAG ATACCTGATT  
 25451 GTTTGAAAAA CCTAAAGGCT TTATTCCCTCC GTAGTAATAT TAATGCTGCA  
 25501 GAACTGTCTT TTTAAAATAC TGATTCTCAT TGGGAAGAAT GAATTATGGC  
 25551 GTATAGGGAG AGTAAATATT TCTGTTTCTT AAGTAAAAGC CAATAGTGCC  
 25601 CTCCTGTGGC CCATTACCTA TGAAACAATT TCTCATATTC GTCATAAAAT  
 25651 ATTTCACTGT AGGAAATATG GATTTTCATTG CAACTCAATT AGTAATCATT  
 25701 ATGCCATTAC TTCATATCAT TGTATTTCCA TATTTACATA AATTGATTC  
 25751 TACCATCTGC TTCATTTACA AAATAAAAT GTTTTCTGAA CTAACTCCA  
 25801 AAATCTAACA GCACCAGCTC TGTTTCAAAT CACTATTAAA AAATGTATTT  
 25851 GAATAGCACT GGCAACTGAC ATAAAACCCCT TTGGCCTCTG CTGGGGAAAA  
 25901 TACAGACAAA CTGACTTGTT GCCGACAATA TCAATATTGT TTCCAACCAA  
 25951 CTGCTCCCTG ACAGTGA CTC AGACCACCAG ATACTCAACA CAACTCCCTA  
 26001 AACTTGCTTT AAGCGTTCCA TCTAGATTTT GAATAAACTG TTTAAAAATT  
 26051 TAAAAATAAA AAAAAAGAG AAGAGCTCAT TTAAGTGTTG TCTATCGAAT  
 26101 GCGTAGAAGT TGTTTCATTA TAATGGTTCT GTAAATAGGT AACAGCAAGT  
 26151 ATGGTCAAAC TACTGACTTT GAGTGAAAGT CTCATGATCA CTTAAATTAT  
 26201 GAAAACCAGG GGTTTTCATG TTTGACTTAC TTTTGTTCCA CCCACTTCCC  
 26251 CTCTTTCCCT AGTAGCAGCT CAGTACTGAC CTACCCTTAT ATGAGAGATT  
 26301 TTCTGCACTT GATAAAGAAG TCCAAGCTTA TAAAAGTTCA TTAACATAGA  
 26351 GACAGGAAGT GCTTTGTAGT TCAGTACATC AAAGCACACT TGGCTCTGTG  
 26401 TACTGTAACC CGAAATATTA AATGTGGATA TTAGCTTCTT GGAACAACTG  
 26451 AAGTTGTTAT TTGTTTTTCT TTTAGGTTGT TTGGTGCCAA GGCAGGTGGC  
 26501 AAATCTGCCT CTGCACCTAA TACTGAGGGT GTGAAATCTT CCTCAGTAAT  
 26551 GCCCAGCCCT AGTACCACAT TAGCGCGGCA AGGCAGTCTG GAGTCACCGT

Fig. 2 (Forts. 14)

26601 CGTCCGGTAC GGGCAGCATG GGCAGTGCTG GTGGGCTAAG CGGCAGCAGC  
 26651 AGCCCTCTCT TCAATAAACC CTCAGACTTA ACTACAGATG TTATAAGCTT  
 26701 AAGTCACTCG TTGGCCTCCA GCCCAGCATC GGTTCACCTCT TTCACATCAG  
 26751 GTGGTCTCGT GTGGGCTGCC AATATGAGCA GTTCCTCTGC AGGCAGCAAG  
 26801 GATACTCCGA GCTACCAGTC CATGACTAGC CTCCACACGA GCTCTGAGTC  
 26851 CATTGACCTC CCCCTCAGCC ATCATGGCTC CTTGTCTGGA CTGACCACAG  
 26901 GCACTCACGA GGTCCAGAGC CTGCTCATGA GAACGGGTAG TGTGAGATCT  
 26951 ACTCTCTCAG AAAGGTGAGC TTTCTGAGG GCATTGATAA CATCTTCCCC  
 27001 CTCTTCCCTG CACTATGCCT AACCCCCACC CCATTAAATT CCCTTGATTT  
 27051 CACTGTGAGT GCCCCGGTGC AAAAAGATGT AAGACTGATG AAACCGGGCC  
 27101 TTTTCATTTGC TCTCATTACC AAATTTACAG AGGAATAGAA TCATTAAAGG  
 27151 TAGGGTGAGT GGATAATTTT GTTAATATGA ATGCATACAT TTATACCCAG  
 27201 TAGGCAATGT GAATAAAATT CAAGGAATGT ATTTAGATAT TGAATGAGGT  
 27251 CTCCTGAAGA CATTTTAATG ATTTGGCTTA AGCTTCAGAA CAACACTAGC  
 27301 TCCTTATGAT GACTTAAGCA TTTTGAAAGA CCAAATTGAA ATTATTCTAT  
 27351 AGTTATGCTC AGAGCAATAT GTTAAATTTG TTCCATTTGT ACTTCTATGA  
 27401 AAAAATAGCA GATGGATTGC TGGGAAATCC TAGTTGGCCT GGTAAAAAAA  
 27451 AAAAAAAAAA TCAATTGTCA GCCATGAATC ATTAGAGAAA ATTATAGTGT  
 27501 CAGTGCCATT TTCAATAGAC TGCTTAAAAA GTAATCATAT TACAAAGTGT  
 27551 TTCTCATGG CTTTATATAT ATATATAAAC TTAAAGTAGA GGACATAGCA  
 27601 AGGCATTTCT TACCTAATAT GCTTACTGTG AAGCATCCCT TTTGAGCAAA  
 27651 ATCACTCTAA ATTTTCTCCT CAAAGTGATC CTCTCTTGAT TATACTGTAC  
 27701 TGACTCTTAC CACCAGGAAA ATGTCTTAAA ACCACTTCTT TTTCTGATA  
 27751 AATGCAATGC TATTTGTCTC TTGACATAAG TAAAGCTTTA AACATGGTCT  
 27801 TGGCCACATG TGGAAGAAA TACTGGTCAC GTAAATACC TGATATATCT  
 27851 TTCTATGTCT TCCCCTGTTT TTTTATTTT TTTTATTTT TTATTTTTTA  
 27901 ACTCTGATAT TGATGATGGC ATTTATTTTC TAGACCTTCA GCCTTACTCC  
 27951 CGGAATGATA TTTTAAACA TCAATTAAAG CCCTTAGCTA GACACTCTCT  
 28001 GCATTACGCC AGTTTCCCCT TAATGTAGGA TGTCCCAATT TGAAATTCCC  
 28051 CATTTTCTCT TGACTTTGTA AAATACAAAA CCCAGAGCAA AACATTGCTT  
 28101 CTTTCCCTCT TTACTTCCTA CTGTCCTAAC AATGAGACAG GGACAGCCGT  
 28151 GCAAATGGGG CTTTCCGATG ATAAAGTAAT TTAAACACTA ACTAAAATAT  
 28201 TGGTGTTCCT TATGGTGGGC TGCTAATTAC AAAATACATT TTTCTCCTA  
 28251 AAGAAAAAAA CTGGGCCAAG GCAAACAGCT CAGTGATAGC AAATAAAATG  
 28301 TAACCATTTC CCTATGGTTT TGCTGTTATA TGCTATTATA GACAGCATAC

28351 GTAAAGACCA GTAAGGGTTC ATTTTCCAC CTAAATGTC GGGCTTCCTG  
 28401 TAAATCTTT GATTCTAGTT TCAGCACTTC TAAGGTAAAT GGCATCTTC  
 28451 ACATGTCATT TATAAACTT CTAATGAATG AATTATATTA AAATAGATAA  
 28501 ACAACCTATA GTTTTAATGA ATGTATCCTA GATTGTATGC TCATATGTAA  
 28551 GGATTCTAAA TATCAACTTG ATAACCAAAC CAAACATAGT GCAAATAGGT  
 28601 TATCATTTAT TAACCACAAC CACCTTCCAC AAACTGGTC ATTTTAAAT  
 28651 TATTAAGATA ATCTGCAACA AGTTGGCCAT TTAGCCATCA GCCTATTTCT  
 28701 TCAGCATTTA GACATTAATC CCAGATTCAG AAATAAGTC AAGTAACAT  
 28751 TTATAACCAA GTAACATTCA AATCAAACT AGATGAAAGA TTGGTTAGTT  
 28801 GCATAGCTAT AACCAAAATG CAGTTTAAAT ATTTACTCT AATCTATATT  
 28851 TTAAGTGAAG TCAATAAAAT TTTCATATG GAAATACACT AGAAAATATG  
 28901 CAATTTCTTA TTCTTTTAA GCAGATTTAT TTATGTACA TGTTCACTCT  
 28951 TTGAAATAGG CCAATTTTAT TTATGTTATG TTATGTTATT TATTTGTTTT  
 29001 GAAATGGAGC CTCCTCTGT CGCTCAGGCT GGAGGCGAGT GGTGCCATCT  
 29051 CAGCTCATTG CGTCTCTGC TACCCGAGTT CAAGCAATTC TCATGCCTCA  
 29101 GCCACCTGAG TAGCTGGGGT TATAGGAGCG GACCACCATG CTGGGCTAAT  
 29151 TTTTGTATTT TTTGTAGAGA TGACGTTTCA CCATGTTGGC CAGGCTGGTC  
 29201 TCGAACTCCT GACTTCAAGC GATCTACCCT CCTTGGCCTC CCAAAGTGTG  
 29251 GGGATTACAG GTGTGAGCCG TGGCACCAGC CTGAAATAGG CCAATTTTAA  
 29301 AAATGGGAGT ATTCTACAT TAAAATGGCC AAATAAGAC TTTTCTAAA  
 29351 ATAACTTTTA AACTAATTTT GGATAAATAT GTTTTGCCTT TGAGCCTTAA  
 29401 TAAAATGCAT TAATGAATAT TAAGCTGTAA AAAGTACATG TTAAGTACAT  
 29451 AGCTATAGTG TATAATATTA ATATTAATTA GTGCCTTCCA GTAAATTAAT  
 29501 AGATTAAAT AAATTTTAAAT ATAAGACACT GAGCTTTTTG TTTTCTTGAC  
 29551 AATAGAAGTG CAAGCAATAG CAAATTGCTC TAATCCTTTC ACGTACATTT  
 29601 AAGAAAGTTT ATGACCTATT GAAGAGAAAA GTAGATCTAG TGGGTGATAC  
 29651 TGGCTTCATT ATGGTTAATT AATTGATCAG TAGAATGTCA GAAATGCTAA  
 29701 GAAAACCAA GAAGTACACC AGAGAGAAAA TGTGTTAATG TAAATTTTAA  
 29751 GGCAAGTTAA TTAGCGATAT ATAATAAGA TGTATATAAG TTCATGATTT  
 29801 ACCTGTTTGT CTACAATTTT AGATGATTTT TTGATACTCA TATTTAAATC  
 29851 GGTAGCTTTT CCTATAGATT TTAATTTTGT TTTAAATTCC TCTTCGTTAA  
 29901 ATTAAATAAA ATAATAAAAT AACTTTTAA ACAGTTTCT CTCTGCAGC  
 29951 TGCTCTAGGT CATTGGTGGC CATTGAGCCA TAACTAGTCT ATATTTGTTT  
 30001 TGGGTTTGT TTCATGTGTC TGAATCAACT AAATTTTAA ATAATTTGTA  
 30051 GTAACCAACT TTGCAAAATC TGGGTTTGT TTTAAATGTC AGATCTGGCA  
 30101 ACGCTGCCTT GACATTTCTG CCTAGAACT ATTGGCTCTA GGCAGTCAGT

30151 GTCTGTCTGC TTCAGACTGT TGA CTGAAAT CCCCATTCTGT TTTCATGCCC  
 30201 TATCTGGCCC TTGCTGGCAT ATGAGTTTGC AACCTTTGGT GATTTCGAGA  
 30251 AATTGTCTAT GTTAGAAAAT CATTAATATC TAGATTCAAA CATATTTCTA  
 30301 AATAAAGCTT TAAATTATTA TGGTAACTTT AAATGTATTT ATTCTAATTT  
 30351 TTTTCATTAA ATTGCTCTTC ATCATATAAA TATATAATTT TTATACAACT  
 30401 GGATGAGTTT GGCAGAAGAA TACCAACTTT TCATATTCTT TGTGGCATT  
 30451 AACTTTAACT TGTACACATG GAAATAAATA ATCCTTAAAA TGACTTATGA  
 30501 CCACATAAAT GCCTTAGCAC ATGTGGTTCA TATTTGGAGA TTTCTCATAT  
 30551 TTGTTCAATA TAATTTATTT TGT TTGT TTA TCCACAGTAC TTAAGAAAAC  
 30601 TTCTATAGTC AACATATATA CTGTAAC TGG CCTCTACACA GTATAAGCAA  
 30651 TTACCTTACA TGGCTATTAC CGATAAAGTT AAAGTTGTAT AAAGCCTTTG  
 30701 GATGCTTTTG ATTTCACTGC TAAATAATGG AGTACACATA GAAGAAAACA  
 30751 TTTTAGCTTT GGT TTGAGTG ATCAAATTTT AGGTCAGCCT TTTTACATTC  
 30801 ATGTTATATC ATCCCCATTA TGCGTATCCT GTGTATTTAA TTTTGATCAT  
 30851 TTGATGTCCT AAAGGAAGAA AGCTATAATT CTGCAATTTT AATTAATTTT  
 30901 ACACTTTGCT TATCCACATG CCAGAGATTA TAAAAGAAAT CCCTAAACTT  
 30951 GTCCCACTTA GTTGTGATA TCCTCTTCCT GTATTTT TAG AGAGGCCATT  
 31001 TCTTATTTTC TCTAGACATA GCTTTTCATT CCTTCTTGTT ACCAATTGTG  
 31051 AATTCCTTAA AATAGAGATG ATAAAATTTA TAGCCTTTTA AATACCTAAT  
 31101 TTATGATTTT TAAAAGATGG TATAGCTTAA TTTTCAATAA ATATTCAAAT  
 31151 AAATGATACT AGAATCAATT AAGTTTAAAG CAAACATTCA TATATCTTTC  
 31201 TTCACATGTG TAAATGGGAA ATAAACATGC CTTTTTATTA AAAATAATTT  
 31251 GAAGACAAAA GATAAGTATT AAACAACGTT TTATACCATC TCTGTCAATT  
 31301 GGAAGTTGTC ACTCTAACTT AGCCAGAGCA GATCTATCTC ATTTTGCATG  
 31351 TGATATCATA GCAAAAGTCT AATCAGTTGC ATAGGGAAGG AAAAACTAAG  
 31401 ATAGTATTTA ATCAATAGGA TTCAGAGGAA AATTATGCTA ATGTGATTTA  
 31451 ATCTATTTTC TAGTAATCCT ATCACTAAAC TGTCATTGAA TTGTACTGCA  
 31501 TTAGAAAGGA ACTCAAATAT GTGTGACGGC AATGGACATC TTGTCACCTT  
 31551 TAGTTGGCCT TTTTCAATGA GTTAAGCATT ATATGTGTGT TACCAAAAAA  
 31601 TTATTTTTTA TAGTTCAGAG AACCATTTTT GTTGGATGTG TAATTTGGAA  
 31651 GTTTTGTTTA CATTATGTCC TTAGGGGTTT TCTTTGTTTT AACAGCATGC  
 31701 AGCTTGACAG AAATACACTA CCAAAAAGG GACTAAGGTA TATATTCCTC  
 31751 TCAGCACAAT TGCTACCTCT CTGTTGTAT GTAAACTTTG TGTGCTGTCT  
 31801 CTCTTCCTTC TTTGTTGTG TGCAATGTAG CACATGACAT TGAGGACGAA  
 31851 ATCACTTTTA ATTTTGATGG TTTCTCTGGC CCGAACAGTT GGTGAGATAG

31901 CCCCTTAGGT AGAGATACTA GTAGAGATTG AGGCTGTCTC TCAAATTTAA  
 31951 TAAATTCCAA TGTGAATATC ACTATTTTGA AGAAATAATA CTAAACAAAC  
 32001 AAACAAACAA AACAAAAACA AACAAACAAA AAACCTGTCC CAGGCATTAC  
 32051 TTTTTTGGGG GCAGCAACTT TGGTAGAATG CAGAACTCAC TTCAACAAAT  
 32101 TAAAATAAAA TTAACCTCTC TAACTTTTGC CTATTAGAGT CATATGCATG  
 32151 CAAATATTCA AAACCCATGC AGTCTACAGA TGTGGGCAGT TAATGTTGAT  
 32201 AGGTTGAAGG ATGCTACAAT CTGAATCAAA GAAAACATAT TTTCATCATC  
 32251 ACAGGACAAA TGCTGTAATT AAGGTGTGAT TTTTATAGAA TCCTTTTGAT  
 32301 AAAATCTCAA AATTGTTTTA ATTTCTATTT TGCAGGGGTA CTGCTATCAG  
 32351 ATCAATTTAA ATCTGAATTA ATCTAATATC ATTTAATAAT CTCAAAATAA  
 32401 TTATTCCATC CATAATAAAA AATAAAATAA AAATTTAACT TATGGCCATC  
 32451 TTTTACTGTG TACTTTTATC TGAGGAAGAG ATAGAATGAT CTAATAATAG  
 32501 AGGTATAACA CTGTATGTGT ATGAAAAGTT GGCTAATTTT GGTGCTAAGA  
 32551 ATTTACTTAC AAAAAGAAAA AGAATATACT TAGTTTGGTG AAACACTGAA  
 32601 TAATGGCGAA ACTAGGTCTT TCTCCATTAT TTTTTTCTC TCCAATTTTT  
 32651 CAGCAATAGC AAATAGCTGG CAATTATTCC ATGTTAATAT TTTGATCCAG  
 32701 AAATTTATGT TCCAGTAAAG CGAGCACATC TCCCTCCTTA TTTTGTAAT  
 32751 CTAGGCATGA TGTCAAGTGG CAGTTTAACA AAAGAAGTGT TTTTCCTTTA  
 32801 AAAAAAAAAA AAAAACAAAA GCTGCCAATA TGTATTCCAT TTCCCTATGC  
 32851 CTTCTGTGAC CATCCTTCAT TTCCCTTGGC CCTGGCCCAC CACTGTCTCT  
 32901 CATTTGTAGT CCATGTTTTT ACCCTCTTTA CATCCTTTCT TGCCCTGTGC  
 32951 TTTTGAGTTC TCAATTAAC TGGCTGTCTG CTCATTGCTT ATGATTCCA  
 33001 ACTGCATATC TGATAGAAGC ATAATTTTCT CCTCAAAACC CTTTATCTTA  
 33051 TTTTTTTTCC CTATGTGATT CAAACAGATG GCGTAAGATC ATCTGGAAGA  
 33101 ACTGAGCAAT TATAATTAGA TTCAATCTGT TTGAAATTGT TCATTCTGAA  
 33151 TAGTAACCTC CTCTGAATTG TTTTCCTGTC CTGGCATTGC CTTGCCCTTG  
 33201 TAGATGTGCT TAAGTGTCAT AGCTGTGCTG TTTTGCAGAT ATACCCCATC  
 33251 ATCTCGGCAG GCCAACCAAG AAGAGGGCAA AGAGTGGTTG CGTTCTCATT  
 33301 CTACTGGAGG GCTTCAGGAC ACTGGCAACC AGTCACCTCT GGTTTCCCCT  
 33351 TCTGCCATGT CATCTTCTGC AGCTGGAAAA TACCACTTTT CTAACCTGGG  
 33401 TAAAATATTC TAAAATATTG ATTTTGTTTT GTTCTTTTCA CCACCCACTC  
 33451 TCACAGAAAC CCTGGAATCT CTCCATAACA CAACACGTTT TCATTTAAG  
 33501 GGAGGGATAA AAGCACTTTA ACAGTACCTT TCATTTGTGT CATTGTTTAC  
 33551 TCTTCACAGA AAAATCTCCA AACATTATGC TATTTATTGC TCATGACAAA  
 33601 TGCTTAACAT AGATTAATAC TGTGGTTGTT TTCTAGTCTA GGCTCCAGAG  
 33651 GCTCAGAAAG TTCACCTGAC TTGAAAAAGT CTTACCATTA CTAAGGGTTC



33701 AAGGCAGTAA CCAGTTCAGA ACATCTGACT TTAATCCCAG GGGCCTTTCC  
 33751 ATTCCATTTA AGAATCCTCT TAAAAAACAG GAAGGCATCT CCTTATTTAT  
 33801 TTGTCTGAAA TATTAAAAACA TCCTTAAAAC AAAATTAGTA ATCTTTTGTA  
 33851 GAAAATAGAA ACAATTAGGA AGAAAAAAT ATGTAATTCC ATGACTCAAA  
 33901 GTTAACTTCT TTTAACTG TTAAGTTAA AACTCCTTAA AATTCATACA  
 33951 AGAATTTCTG TTAAGACAAT ACTCTGAACA TTTTCAAATA GATACAATGA  
 34001 AAAATAAATT ACCAACTTAG TCATTGGGTT ACTTTGTATT TAACATCATT  
 34051 TGTATGAAAT ATAAAATCAT TTGCATAAAA TTTCATTAAA AGCACTCTGA  
 34101 GTAACAAAAT AATTAAAGAA AACTAAACAT GCCAGATACC ATTTAATAGA  
 34151 TTCAATGACT TTAAAAATAT ATTTATTTTC TATAAAGTCA CATATAAAGT  
 34201 ATTTTCATTA TTTTATGGT AAATATTTT ATTATTAGTT TATCAGAAAA  
 34251 ACTTGACAT AAAGATGAGT ATTGATACAT AATCTTATTA GAGCCAGAGA  
 34301 CGATCATTC TTCTAGAAAA ACACATCTCT GAATTTAGGA CGGAGGACAA  
 34351 TGAAACAAGA AATTTCACTT TATAATTTAC CTTTGTCAA CTATCCAGA  
 34401 GCACATCAAT TCCATCATGA AAGTACTCTT TTGACATTAT ATAAAAAATT  
 34451 AGTAATAGAA AACACACAAT CAAAAACCTT ATATTTTCTA AACTTCAAGT  
 34501 TAATCATCAA CTTCTCTTAG ATTTTGAAG ACCTGAAAT AAACATAATT  
 34551 TCAAATAACA GAACTCAAAC ACCATATACA TTTGTAATGA GGCACAACAG  
 34601 TCAATTTTGA GCCTTGATTT TTCCAGGTT TAGCTGAATA ATCTTCACTG  
 34651 CTTTCTTAGC TTTTGGCCAG TCTAGTTTG GGAATTTTT GCCTTACTGG  
 34701 GCCTAAACAG AGTGTAATAT TAAAAATATGT TAATAAGCCA TACTGAGAAT  
 34751 AAGATAAATG CAGGTTTCTA ACTCCTTAGG GACACAAGTG GGGACAACAC  
 34801 ATTCCATGAA CACAGGTGAA TGAATGCCCC TAGTTTCTCT GAGTTGGACA  
 34851 ATTTTCATGCG ATCATTTTTT TCTCTGAGGC CAAAGTCTCT GGTTTGATCT  
 34901 TCCTAGCAGC TTCCAGAACA GAAAGTGAGT TTAATTTGTC TCCATATTCT  
 34951 TTTTCTCCAT GCTCGGGAAT CCCCTGCTTT CCTGATCCCA CCACAAAAAC  
 35001 TCCCCTGAGG ATGAAGCCTT GGCTTTCCAG GCTTCCAGGG AAGCCTCGAT  
 35051 TCCTGGCTGG AGGTAGTTGT ACCACACTCC CAGAGGGCTA AATCCCATAA  
 35101 ACATCATCTT CTGTCTTTGT AGATCATAGA ACTTTTTATT ATCATCCAGG  
 35151 AAGATTTCTC TTTTGAAACA AGGCTGGAAA AACTTTATGT CAGTCCTGAC  
 35201 CTGCTCTTTA ATGACTGCGT AGAGGGAGAT GCCCAGCTTA TCCAACCTGG  
 35251 GTTGCAGAGA GGACAGATCT GCAGCCCCCTC TTGCCAGAGA AAACATCCTG  
 35301 GCACAGCCAC AATCACAAC CCATTCCTCT CCCGATAGCT CCTTTGCTTT  
 35351 GAAACTCATT GGTACTTCT CCAGTGTCTT CAGGTCTATA TTCTCCAGGT  
 35401 ACTCCAGCAC CTCTTTCCAG GGCTTGACA AAAATACATC TGTGTGGCC

35451 AGCATCAGTG CCAAGGCAGC AGCCTCCAAG GGCTCCTGCA CCCATGGACC  
 35501 ACATCCACAC AGAGAAGCAC CTTGGGTCCT CAAGTCCTC CCTCTTCTTC  
 35551 CCTTCTCCCA AACCTGAAGC CCAGACACTA AGGGGTCAAA CCCTCCTGGG  
 35601 CCCTGAGGGT TCCAAGGGCC TCATTACTTT TTCTTTTTTT CACTGGAAAA  
 35651 AAAATTCTAA TCATGCACCT ACAGAAGATT GACATTTTTC AGTAAGTTGG  
 35701 ACTTTCACAG TTTCAGCCAG GACAAGACTC AAGGCTATGT CTTTTCTATT  
 35751 GCAACCCCTC CCACTATATT GAGTAGGGCT TTTAGCAATT GAAAACAATT  
 35801 ATTTTGGTCA TGGTTTCATA TAAGCTAATG ATTTTCATATC AAACACCAAG  
 35851 TTTTGTGTTT CTAACCTATA TAGTGATAAG AGAATTTACC TATAATGCCA  
 35901 AAGAATGTAT AGCTTTTATT TGCTTTAAGA TGCACTTGAT TTTTAAAAA  
 35951 AGCGAAAAGC CTAACACTTT AACTTCAAAA AATGAATTTA AAATGTTTGT  
 36001 GTAGGTCATA GGAATATGAA AAAATTTTAT ACAACATCTA AAACACACCC  
 36051 AAATCACCTA AAGTGCTATA AGCTTGCTAA GTACTTCATG TCTCCTATCA  
 36101 ATTCTTTCAT TAATTGACGT TAATTTGATT AGTTGACTCC TTCTTCTATT  
 36151 TTTCCTCACC ATTATTATTC TGATTAAATC CACCTTCATT ATTCCTTAGG  
 36201 AACAAAAAGA CTCACCACTT AACTATGTCT GACATTGGTG AAGTCGTTTA  
 36251 AACTTAATTT TCTTATCTCT TGAATGGATA CATAATACCT AGGTATATTT  
 36301 GTAAAGAATG ACGGATATAG TGTATGTAAA GATGGAGAAG TGTGTAAGAC  
 36351 TTGACAGATT CTGCCAAATC ATTATTTTCA CTGGAAAGCA TGTCTTACAC  
 36401 GATCATAGAG TAGCATTCAT CAGATATGCC TGAGCTTTGT CTACATTTAA  
 36451 TTGAGTAGTA ATTCGCAACA CAGTAACCAC AGGATTTTAT GTAAAAGACA  
 36501 TTCACAGATT GTGTTTTTGA AAGATTGTAT TTTTGAAGTA CAAAATATG  
 36551 ACATTGTTAT CAAGGACTCA TTTACCACAA ATATCAAATA TTTGTGCAAA  
 36601 GATAAGTTTA TGCTAAGATT TGCATAAATT AAAGTTAACA TGGCAACTGA  
 36651 AGCTAACATG TCCATGGTCA CAATGTGTTA AAAAATGAAT GGTCTGTAG  
 36701 CACACTGGG AATGTATTTT ATTACATAGT TTTCAGAGTT AAAACACAAT  
 36751 TAATAAATGA AATGTGAATT ATACTTTTAC TGACAACAAA GCTCTCTGTA  
 36801 GAGCTTTAAT GTTCTAATGA ATTAGAAAAC CACTGATCAA ATACATCCCT  
 36851 TACATTTTAT TGCTATAGAA ACCAAGTCTG AAAGGTTAAG TTTACCTTTC  
 36901 TAGGATGTGG GTTTCCCCC TTAATCTATT GTGGTTTATA TCAGAGATCT  
 36951 CTCAGCTGTG TCAGACAGGC CATGACTTAA GTGACACTGC CCTCTTGATT  
 37001 CTCTTCATAC TTTTCCAAC ACAATCTTT CTCTGGGGT TGCTCATCTT  
 37051 AACATAGCTG TATCATTTAT TGTAACACA AGGTCACTTT TGAGAGTGAA  
 37101 TGGGACTATA TTAATAATTG TTCCAGGTAT TAGGTGCAAA CCCTGGGCAA  
 37151 TGCAATTCAT CCTCCATCTC CTCCTTATAT TTATGTGTTT ACCAAGTTGT  
 37201 TTTTCCTGTA GACTTTTTTT TATCCTAAAC CCTTTTTCTA TGTTCTCATT

37251 CACAACCTTTA ATTCTAATCT CTCAAATCAA CATTTCACTT TCTGTCTGAG  
 37301 ACCTTTTTTCA GCTCTAAAAC TAAAATCCCA TCAGTGTGCT AGACCATATA  
 37351 GCCACCTGAA ATCAAAGTCT TTTCTTAAGT TCTTTTCTTC TATTTGTCTT  
 37401 ATAATTTTCAT GTATCATCCT TCTCTCTACT CTAGCACAAA ATCTGTGTAA  
 37451 TCAATAGTCT TACTTGAAAC TGTGCTCTTC ATATTGTACA TTTTCAATAG  
 37501 ACAGGAACCT GTGATTTTAT CTTCAGAATA TCTCCTACAT CTGTCTCTCA  
 37551 TTTTCAGGGA CATTGTCCCTT GCTGAAGCTT TTTTAACTAT AGACAATTGC  
 37601 AGCAGATTTT AAAGTATCT TACTCTGTCTG ACTCCCTTAT GTTTCAACAT  
 37651 TTTTACCCAT TGGAAGGTAT AAAAGAAGAT ATTCCTGTCC GTGTCAACAT  
 37701 AATCTCATGT ACCTCTCCAG ATCTTAGAAA CACGTATGGC TTCAAATCAG  
 37751 GCATTTGGAG ATCTTTATGC TGTATGGTTT CAGAGTGGAA AAAATGATTG  
 37801 ATTCAAAAAC ATAATATTTA AAGAGTTTTT ATTGTATTTA CAGTTCACCT  
 37851 GAACCTCTGT TCATTGGGCA AGAAAATGAG TACTCTTAAA ATGCAATAAT  
 37901 AAATTAAAGT TACTTTATTA TTAAATTTTA AATATATATA TATATACTTA  
 37951 CCTTAAATAT GTCCTCTTGT TGTCTTTTAG CATCACCCAT TTTTGATTTG  
 38001 ACCATTATCT TTTCTGAATA ATCAGTAAGA TACAGGATTA TTATTAATGT  
 38051 TCAAAAGTTG CAGTATTCAT GTTTTCTTTA TTCTTTCTAC CAATTAAAAT  
 38101 GTGTTAATAT ATAAAATTTT TAGAAATTTT ACTATAAAAA ATCACAACAT  
 38151 ATATTAGAAA ATTAAGATCA CTACAATATG TCATATTTAG TAGACTACTG  
 38201 TGAGCTACTG CCACAGTAAA CTATGGTTCG TGTGTCGTTT CCAGCATGCT  
 38251 AGCCCTAGTA GAAACCATTG CCATTCAAGA AAGACTAACA AAGTATAGCT  
 38301 TACATAAATC AAAAAGTCTT TGGATGAAAC TTCATTTGGG AAAATAACCC  
 38351 AATCGCTACC CTTCAATTTT TTATGAATGA AAAAATGGAA GAATAAAGGC  
 38401 CTCTAAGATC CATTCAAAGC CAGGAGACAC ACAAGAATTT CTAAATAGAA  
 38451 GAGAAACAGA AGAGGTCATA GTTCTTGTGA GCCATCTCAT AACCTGGTGA  
 38501 GACTCATTGT CATGCCTCCA TGCATGATAA CAATCGCTCA GATTCATTTT  
 38551 TCATCTTGCC ACAAGGGTTA CATGCAGGAA CATTAATGTC AACCTGTCAC  
 38601 TTCTAATATC CATCTAATAT TCTCTAAATT CGATGGATCC TTTTGCATAT  
 38651 GGTGATTGTT AAACACCTTT GCATAGGAAC AGTTTCTATG CTTTGTACTT  
 38701 CAAATCTTCC TCTACCTTGA ATCCTTTCCC ATCTTCGTGT TCAACCTTCA  
 38751 ATCTTCTCAG AATGAACCTC TGTCTTCTAT TCTTTCGGAA GCATAGAATC  
 38801 TCACGGTCAG AAGAGACCAC ATCTGGTTCA ACCCTTCATC TCTTATGTAA  
 38851 AATTTTATGA CATCTCTAGC TTCTTCTTTA AACCCACCAA TGACAGAAAC  
 38901 TACTAAAATC TAGAAATAAC ACCTTTGAAA TTCTTTCTTT AAGAGATCAA  
 38951 ATAAAATTTT CCTGAATCTT CACCTATTGT TCCTAGTTAT ATATATCCAG

39001 ATTCTACAAA ATAAGTCAAA GTTAGATTGC ATATGACAGC TCTTCATATT  
 39051 TAAAACAATA TAATAAACTC ACTAGTTAAT GTCTAGCTGT AGATGCAAAA  
 39101 GTAGAGAGTG ACTTGGGGTT ATTTAAAAAC CCAGTCCAGC CAGACACATT  
 39151 GGATCATGCC TGTAATACCA GCAGCACTCA GGAGGCTGGG GCAAGAGGAT  
 39201 CCCTTGTCCTA GGAGTTACAG GCTACAGTGA GCTATGATCG TGGCACTGCA  
 39251 TACTCCAGCC TGGAAGACAG AGTGAGACCC TGTCTCACAA TAATAGTATT  
 39301 TAATAATATC ATAAAAACCC AGTCCACATT TATATAGGAT CCTGTTTTCC  
 39351 TCAAGTTACT ACAAATAAAT ATATAATCTT AATAAAAGGT TAGTGGCTTT  
 39401 GCCAAGATAG TGGCTTGGCT ATGCAAATGC AATTTAAGAC AAAGTTGGTA  
 39451 GCCCTCTTTT TCCTAATACA TTGCCATATC TGTTCCTCTT CTATTTGGAA  
 39501 ATTCTTGTGT GTCTCTTGGC TTCGAATGGA TCTTATAGTC CTTTTATTCT  
 39551 TCCATTTTTT AGTCATAAAA AACTGAAGG GTAGTGATTG GGTATTGTGC  
 39601 CCAAAGCAGA TGGAAAGCAA AACTACCACT AGAAGCTCTT TACCAATTTG  
 39651 TGTTCATTC AAAAAATTAT CTTTGTATGT CTTACATTTG TCTTCTACTG  
 39701 TATAGTTTTT CTTGTTCTAT TTTACATATT AACTTTTCTC CTTCTTCAGA  
 39751 CATCTGCCCT ACTGGCTACT CTTGAAATCA GAGACTGTGT CATATTTTTT  
 39801 CTTCTATTCA ACTACAACAT CTAAAAGCAG ATCTGTCATA GTTATTAACT  
 39851 TAATTGAACA CTCTTAAATA GTTAGGTGTA ATTTCCAATG CAGAAGCTAT  
 39901 CAAAAGGGTT TGTAATGCA AACTATTCCC TTTAAAATCT ATCCTAATCC  
 39951 TCATTAATGT TTCATCTTGA TAGAGCTAAG TATTATGTAT TGAAATTGTA  
 40001 GAAGTACACT TCACCTGGAT ATCTCTGCAA TCATTTAGGT AAGAATTATA  
 40051 CAAAGCCAAA AAGCAAATAA AATATCCTCC TAACCCTATA GATACGTATA  
 40101 CTAAAATGAT GCACCTGCAA ATTTGTTTAA TACTTCATTA ATTTAAACAA  
 40151 GAGTAAATTC ATACTGTGAA CCAAGAATAG GGTGACTTAC CCCAATCTTG  
 40201 CCACCTTAAA CATAAACATT TTAAGTCTTC AATGTCCTAC AGTGACCTA  
 40251 CTGGCTGTTG TCACTAATCA GACCGAAATG GTACTAATGG TCACTGCAGG  
 40301 CTGAAGGAAT ATGCTTGAAA GATAGGCAGA TCCTCTCCCT CTCCCTTTTT  
 40351 TACTTTTTTC GCCTTTCCAT CCTTCTTCT TTTTTCCAA TAGATTGTGC  
 40401 ACTTTGGAGA TTCATATTTT CTTCCTTTTT CATTACATTT TAAATATGTG  
 40451 ATTCTTAGTC CTATGCTTCC TTTTACTCCA ATCAATAACT GGCTCTATCA  
 40501 GAGGGTTGTT CTGTGTGTTA ATTCGGTTAA TACCAGGATT ATCAAGCACA  
 40551 GTGCCTTCCA AATGTGAGAT ACTTCTCTCC GGTACCTCT GGGTTTACTT  
 40601 TTCTGTTTT ACATTGTTTT GAGAGCCAGT ACTTGTTATTA AGAAGAAGTT  
 40651 TAGTGCCTGT GTCACAGAAA AAATCTTAGT AAATTTTGAA GTGATGTCAG  
 40701 AACAACTCTA AGCCACTGAC GGATTCCACA GGGTTTTGAA AATACTCGTT  
 40751 AGTCCCTTT ATATCTTAAG AGGCTCCTGC CTGCTTTCTC ATATACCAGT

40801 AACAACTTG CTTTCTTAA ATATGAGCAT TTAGAATATC TTTCTCAATT  
 40851 TTTCTGTTTT GCTTTTATTC CAAATTTTAC AACTATATTG TTTTCCAATG  
 40901 TAGTTGTACA TACAATCAAC CAAATCTTTC CTAAATTTGA TGACTACCAG  
 40951 GTGAGGACTC TTTGGCAATA AGCAATAAGA AAATAAATTG TTATTAAAAA  
 41001 TTACAGACTT AAGATACTTC TTTGGAAATA TAACATGTTT GTGACTTTTG  
 41051 ACCATCTCAT CATGATATGC TCATCTTAAA CAGAGTAGAA AATCATTTCA  
 41101 TATAATTAAC TTTATGGTGG GCTGCAGATA CCATGTATGT TACATTGTGT  
 41151 TTAGTTATAA AAATGTTTAT TATACACTAT TTCCTTATAA TCTAACTTTG  
 41201 ATAATAATGA TGGTCCTAAT CATGAACTTA CATCAATTAA GAGCTTGAAG  
 41251 TGACTGAGAG TATTTGCCTG GAAGCATTTA AAGCCCTTCT TGGGAAATTT  
 41301 AGATGTTTTA TATTTTACTT TCTTTTGTAT TTTGCTTTTT CCATTAAAGT  
 41351 GATTACTATT TTTAAAGAGA AAACCGAAAA CTCTAGAAAG ACCATCTTTT  
 41401 CTTCATAACA GGTAGCAGAA AACACCATGT TATTACATTT CTAGCAAGAG  
 41451 CAGTAGAGGT GACTTGTTGG TTTTGTGTAC TGTGCTTTA GAAATTGATG  
 41501 TAAGGCTTCC CATAAACGTG CCAGAGGAAA AGAGGGACGC AATGGGATCT  
 41551 GTTATTGAAC ATTTTCAGAGG CAGACTCTTA CCTTAAATAG GGACTCACTA  
 41601 TACATTCATG TTTTCATAAG TATTGGGATC ATGTTCTTAC TTTCTATCAA  
 41651 CCTGCTATTT TCATCTTTCA AGCTTAAGAG TAATAGGCTC TGTGTGTTTT  
 41701 GTTTTTTCACT GAGCCCAACA AATTTGTCTC AATTTAACCT TCCCGGGCCC  
 41751 AGCATGATGC GCTCAAACAG CATCCCAGCC CAAGACTCTT CCTTCGATCT  
 41801 CTATGATGAC TCCAGCTTT GTGGGAGTGC CACTTCTCTG GAGGAAAGAC  
 41851 CTCGTGCCAT CAGTCATTCG GGCTCATTC A GAGACAGCAT GGAAGAAGGT  
 41901 AAGCGTTGAG GGGGATTAAA GATGAAGTCA CTTTATTTAA ACCCTGAGAG  
 41951 GGAAACCATC GTGTCACTCA CATCACAAG ATTCCTGAAG AGGAAAATAA  
 42001 ACTAGTGTA TTATCATTTG GGAAACTAGA AGCTTGAAGA AGTTTTATTC  
 42051 TGTATTATCT TCTATTTCTT TATGTATTTG GAAATATGCC AGAATTGT  
 42101 TATATTAATA CTTGGCTGTA GAAGAGTTTA GACTAAATCT ACTTTCCAA  
 42151 TACAGAAATA TACATATAAA CTATTTTCCC AGGTGCATCA AATATCAGAG  
 42201 CAAATGTTTT GTTTGACATT TTGGTTAAAG AGCCATAAAG ACACACAAAC  
 42251 CAGAAACATT ATTTTATGAA AATACCACAT GTTGCTGACT TTTATTCCCA  
 42301 GGAATTCCT CTGGTGCTAA TTTTTTATTA TATCATTTTA GAATTCATAT  
 42351 TGTACCTACT TTTTGTCTT ATAAGTCACT ATTTCTTCAT CCAATGGCAA  
 42401 TAAAATTGTC ACCTAACCTA ATAAATATCT TTATAGTTAT ATAGTTCTAT  
 42451 GTAAATACTC CAAATAAATC AGCTTGAAAA CCTCAGGAAG CTGAGTTGAT  
 42501 GCTCAAATAT ATATATTTTT GTAAACTGTA GAAGCTCAA TGTCAAATTT

Fig. 2 (Forts. 23)

42551 AACAAATAATT TGAGAGACTT TTCTCTTTGA TTTAATGAAT TTTTTTAGTA  
 42601 TCCATAAAGA AAACCTTACAG CATACATATT ATAAAGCATG TCAGCTAAGG  
 42651 ATAAAAATAAA ACTAGACATA CAAATTCAAA CTGATTAGAA TGAAATTATT  
 42701 AACCCTAATA ATTATGTTTA AAAGAAAAGT CTCCAAATCT TGAGACATAC  
 42751 CAGAGTTTAA GTCTTCAGCC ATCCATTTAC TTGTGGTATA AACTTAGGCA  
 42801 AGTTTCTTAA CCTTCTTATC CCTAAGTTCT GCATCTGTAA CTTCTTAGGT  
 42851 TTGTCACAAG GATGAAATAT GAGAACAAAG AATAATTCTG TTCCATGATC  
 42901 TTTTCCCTTC CTACCTTCTT ATTTAAAGTA TCTTCTGACT GAGGGGTTAG  
 42951 GCAGCAATGA AAATTGACTC ATGTTTTTCA GGTCAACCACT ATGGATTCAA  
 43001 TATACTGGCA TTAAATCAGT AGAGAATAGT TGTCAATTGCC TTTTGCAATA  
 43051 TTAACCAAAC CACTCAGTTC ACTGTGACAG ACAGTGAATT ATATCCAATG  
 43101 ACTCCACTGA TTTTTTCCAT GTAGATAGAC AAAATATAAC TACTCTCAAA  
 43151 TGTAAGGACC CTGCTTCTG AAATGGTTCT GTTGCTCTCT TCACAGATAG  
 43201 GCTTCTTATA ATACTTTTAA AATAATTTGC TAAGCATACA GATGGCTTTC  
 43251 TAGAGTGTGG CATTGACAAA TAAAGTGATT TTTATATACT GGGAAATTCT  
 43301 GGCCTTCAAT GTATCAGGAT TAAATAATCT GAATTTCTGA AAGCTAGCCT  
 43351 AAGTGGGCAA GATGGCTTTT TTGTGCTCAC GCATTGAATA CTGAACTATT  
 43401 CTAGTTCTTA AATGGCGATC TAGATTCAAG ACTTATTGAA CTAGATTGAA  
 43451 GGGACTTTAT TGATATCCTA CCTAATGCTC AACTGACAG ATGAAGAGAC  
 43501 TGAGCCACAT GTTCTAAGGT CATAAACAGA AAGAATGAGA ATGAGATGGT  
 43551 CTAATTAATT GTCCACCTTT CCTATGGTAC ATCAGGGTAA CACTTTAGTT  
 43601 TACGAGGGTA TTATTAGAGA TAGAAAGAAT TTTTTTTTAA ATAATTGACT  
 43651 CAAATACCAA CATTTTGCAC ATTACATAGA GTAATAGCTT TGCCCAAGTT  
 43701 AGAAAACCTGG GGGTTCCTCT TTATTCCTCT TTTGACCACA TCTATATACT  
 43751 CAGTTTTTAA AAGGTTCCTC CTGGTATCCT TCAATTCCAT CCCCATGTTT  
 43801 TCATCTACAA GCCTAGTGCA GCTATTCCAG CCGTCTCCTG ATCAGGTCTT  
 43851 AAGCACCTCC CATATGTCTT TGTAGTACCC ACCATATTGA TCTCAGTAGC  
 43901 AATCACAGTA CTCTATTGTA AATATCTTTT AAATTATTAT CTTCTCTTTG  
 43951 AGCTTTTGGG ATTTTATCTT ATTTATTTTT GTAGTTCCAG GATCTAGCAA  
 44001 CAGCTTGTC AATCGTTCAT ACTCAACTAA TGTTTGTTTA ATGCACAATG  
 44051 AGCAGAAATA AACATACTAC TCCATAGTAA AAAGAGGATG AACTTTTCTG  
 44101 CAAATATTAA TCAGCACCAT TTTATCCACC TTTTGGGTTT AGTACATTGG  
 44151 AAGTATAGGA GTATAAGCA GAATGTCCAA TGTTTACAGT GATATTTTGA  
 44201 AATAGATAAA AGCCAGTGCG ACATTTCCAT TCTCAATTTC TCTGAGACAT  
 44251 CACCTTGAAA AAAAAAGTA TTTTCTCTT CCTAAAATTA GTAAAGGAAC  
 44301 AGTAATTCCA CATTTATAAG AGTATGATCA ACGCATCACA GATAATGTTG

Fig. 2 (Forts. 24)

44351 TAATAACACA TTAGATAAAA GTGCTTATTT TCCTGAAATT ATATGGAGAA  
 44401 AAAAATCTGA AAGTGGACCT TTGTTGGATA CAAATGAAAT AAATAAGGTA  
 44451 CATACATTTT TTAAGGTTTCG AAAGTTTATG GCAACTTTAG TTTGGGTTTC  
 44501 CATGCTATTC TATTTATTAT ATGGGAATTT ACTGTAGCTT TCAACATGTA  
 44551 CGAAACAGGC TGGTAGGGCT CATGCTTGTA GGCTTCTGTC TAATAACTTG  
 44601 GCAACTGAGG TACTTTAGGG AGTATGGATG GGGCTCTTCC ATGTCTCAAC  
 44651 GTCCTGACTG CCAAAAAATT ATAGCAGGCT GGTTCCTAGA ATCTTATAGT  
 44701 TAGTTGTTAT TACTTAATTT CCTAACCAC CCGTTCTTTA CTTTTTCTGT  
 44751 AAAGGCTGGA ATTTTTGAGT AGACCTTATT GTTTTAACTC TATTGTTCTG  
 44801 TTTGTTTTCT CCAGTTCATG GCTCTTCATT ATCACTGGTG TCCAGCACTT  
 44851 CTTCTCTTTA CTCTACAGTA AGTAATGGCT GTTAAGAAAA AGCTTGTGCT  
 44901 TTTGCCATGC ACACAGATGA TGAAATAGAT CATTTTACTG TGAACAGATC  
 44951 ACATTCATCT ATGACTTGCA CAGGAGTTGT GTAGCAAAAT AACGGCATAAC  
 45001 TCTAAGCTGC CCAATACCCA ATAAAGTGCC AGGTGCTCCA CCTGCCATTC  
 45051 TTTGGTCÀCT TACATGTGCT TTCACCTGGC TTTTGTGCAC TCATCATAAT  
 45101 CAATGAGTGG ATGTAGAATT CGATTTTATA AAACCTACTG AGGTATGACT  
 45151 TGGAGTCTCT GAAACCATGT ATGTAGTCTG CTATACTATC ATTTTAGTAA  
 45201 TGACGAGTTG TCCATGTTTT GTTCTTTGAG CCGTGACTGT TAATTGTTCT  
 45251 ATAGTATTTT CTTCTCATTT TTTATTTTGA AGTTTATTGT TGAGAGGATT  
 45301 ATCGAAGGGT AAAAGCAGTA AGGGTAAAGG GTAAAAGCAT AAAAGAACCA  
 45351 GAGATGTTTT TTTTTAAATA TACCTTTTGA AAGAGTGTA TTTTTTTAAC  
 45401 TTTTATTTTT ATTTTATTTT ATTTATTTAT TTATTTATTT TTGAGTCGAG  
 45451 GTCTTGCTTT GTCACCCAGG CTGGAGTACA ATGACACAAT CATAGCTCAC  
 45501 TGCAACCTTG AACTCCTGGG CTCAAGTTAT CCTTCTGCCT CAGCCTGTCA  
 45551 AGCAGCTAGG ACTACAGGCA CGCACCACCA TGCCCAGCTA ATTTTTAAAT  
 45601 TGTTTTAGAG ACAAGGTCAT TGCTATATTG ACCAGACTGA TCAATACCCA  
 45651 TGGCTTCAAG CAATTCCTCC TGCTTTAGCC TCCCCAAGTG CTGGGATTAC  
 45701 AGGTGTAAGC CAGCACACTT AGATAGAAAC TTTATTTATT AAGAGAAAAA  
 45751 TACCAGTGTT TCAAGTTCTT TTGCAAACGT GTGACATTAT AATTCATTTT  
 45801 TGACAAGGAG AGTTTTTCTG TTTGGTAAAT ACAATTCTAT CTTTTTTAAA  
 45851 AAAGTAGCCT ACAGGAAGTT ATATTTTATG AGTGAGTCTT TTTAGAGCTA  
 45901 GGTTAACAGT GAGGTATATT TAAAAGCAGC CTAAGAATC TCAATGGGAC  
 45951 TTGAGTACTA TGAATAAGCC TTAATCCTGT ACTGTAAGGT TCATGAAGAG  
 46001 TTCATAGCCT CTGCTGTCAC TGATCAACTG AGCATCATGG GCAGTATTTT  
 46051 TTTCACTCAT TATCATTAGG TTCAAATGTT TGTTTGAACC TTCTCTTTAT

46101 AGATTAATCT CATATATTTA CTGCCTTACA TAGTCATTCA AAATCTGACT  
 46151 GTTATTGGCA GAAGTAATAT TTTTCTAATC TCTCCTTTCA ATGATTAAAA  
 46201 TTACCCATAG CTTCTAGAAA TTAAGAAATC ACGATTAGTT TTTAGGTAAA  
 46251 TGTACTTTTT GTGCAAATGG ATAAAGTGAG GAATGTGTAA ACACACATGA  
 46301 AAAAAACACA TAAAAGAAAT ATATTAAGAC TTAGTGTTCC TCCTGTTGGG  
 46351 CCAGCACTGC CATTTGTTGG GGAATTGTAT TCTGATTTAA ACCATTGCCA  
 46401 TTTACATCTA TGTGTAACAT CAAAAGATGT AGCATCATT TATTCTAAA  
 46451 TACATACAAT AATTAATATT TGGATAAAGC TACCTTCATG AAACCTAAGA  
 46501 AAAACTAAAT TAAAAAGAAA GAAAGAAAGA AAAATACACT TAGATAGAAG  
 46551 AAATAAGGTC TAGTGATTGG TAGCACAATA GAGTGACTAT AGTTAACAAT  
 46601 AATTTATTGT ACATTTCAAA ATAGCTAGAA AAGAAGATT GGAATGTTCC  
 46651 TAACAGGAAG AAATGATATT CTTCTTAAAT GAAGAATGGG ATATTCCACT  
 46701 TTCCCAGATT TGATCGTTAC ACAGCATATG TTTGTATAAT ACCACATGCA  
 46751 CCCCATAAAT ACATACAACCT ATTGTGTATC CCAATATTAA AGATTTTTTT  
 46801 GAAAAATTTA TTCCTCAAGA AAAGGATCAT GAGTTTAAGA AAAACAGAT  
 46851 TACTAGTCTA CCAGTGTCCA GTAGACCTTT CTGTGTTAAT AAAAGTGTTT  
 46901 TGTATCTACA CTATCTAATA TAGTAACTAT GAACCATATG TTGCCATTGA  
 46951 TTATTTGAAG TATATCTGGC AAAGAGATGA ATTGACTTTT TTATTTTAAT  
 47001 TAATTTACAT TGAAATAGCC ACATGTGCCT AGCAGCTACT AGATTGGATA  
 47051 GTGCAAGTTT ATAGAGAACA CAAGGGGTAC ATTTGTAGAT AGGAGTGGGA  
 47101 TGTCAAAATG ATGAGGATAA TTAGAAAGCA TACATGAGAA ATATTGTTTT  
 47151 AAGAGTAGAA TATGAAATGG GAACACAGAT TAAAATAGAG TATGTATATA  
 47201 TATACATATA TATGTGTATA TATATACATA TGTATGTGTA TATATATACA  
 47251 TATATATGTG TGTGTGTATA TATATATATT TATAGGCCAA TATATGGAGG  
 47301 TAGGGTATAT CCTAGTGTTA AGTGAGTAAA GAATGGATTA GGTGATCGAG  
 47351 CCACATGAGA AGGTGATATT ATTAGAAAAT TGAAAGTTGT ATTTGAGATG  
 47401 ATGAAAATGA TATATTTGAA TTGAAAAGTA AACTGTAGTA AAATAATTCA  
 47451 AATAAATGAA TATTTGGGGA ACTACTTAAG AGAAAAATCA TAAAACATGA  
 47501 GGAGTCATTC TTTCCCCAGT CCGCCATGAT CAGGCCTTAG GATTTAATTG  
 47551 GCAATGAGAA AATACCTATG AAAATGCTTT TTAAACTATC ACATGAAAAA  
 47601 GCAATTTATT ATTTTTCATG CCTTCTTAAT AACTCTCAAT AGAGATTTAG  
 47651 TTGATTTGCA TTTTTCCTG GTTCAATCAA GAAATTATCG CGTGACATCA  
 47701 GGCAAGTTGC CAAATTTCTT TGGACTATAC CTATAAAATA AAATTTGAAA  
 47751 ATATTAGCTA GATCTAACCC ATTTGTCTCC GGATGTCTGC AAAGTGTTG  
 47801 GAAATCACAA GCCTAACCTG ATCTGCAGAG GTGTTACCTT TGGCAAACCT  
 47851 ATGGTTTTTG TGTGTTTTT GAAATCTAAG GCCAAGCGCG GTGGCTCATG



47901 CCGGTAATCT CAACACTTTG GGAGGCTGAG GCGGGTGGAT CACTTGAGGT  
 47951 CAGGAGTTCG AGACCAGCCT GGCCAACATG GCAAAACCCC GTCTCTACTA  
 48001 AAAATACAGA AATTAGCCCC GTGTAGTGGC ATACGTCTGT AATCCCAGCT  
 48051 ATTTGGGAGG CTGAGGCAGG AGAATCGCCT GAACCTGGGA GGCTGAGGCT  
 48101 GCTGCAGTGA GCGCCACTGC ACTCCAGCCT GGGCGACAAA GCCAAACACT  
 48151 GTCTCAGAAA AAAAAAAAAA AAAAGGAAAA GAGGGAGAGG GGAGGGAGAG  
 48201 GGAGAGGGAA TCTAAGCCAA CACTGTGAAA TATTGTGAAA TATGGAGCTT  
 48251 CTACCTAAAA ATTCAAAATT TTAAATTCCT TTTAAAAATA ATTGGAATAT  
 48301 CTATGGAATA TCTAGCAATA CTAAGATGAA ATTCCTCTGG GTTTTCAGTC  
 48351 ACCTGTAATT GACACCTTTA GATGTTGGCA TGGGCTCTCA GGAAGCCACA  
 48401 GCCTCCACCA ATGCTTTTCT TCCTGACACT GAAGCTAAAT TTGGGTGGCT  
 48451 AGTTTTTATT GTGCTGTTGC TTTCTCATG GGAAAGAAAT ACCCTTTGCT  
 48501 ATTTATATTG CTGTCAAATG GGAAAATGAA AGACAGCCAA GGAAGATCAT  
 48551 GTGACTATTT AAATACTTCA AGTCCATTTA TTCTTTATTA GCCTTGTCTT  
 48601 GTTAGGCATT TAAATTTTTG ATCCCTGCAA TAGATGTTTT TTGATTAAC  
 48651 GTATATTAAA AACTATATTT AACCTGTTTT GAATTTGAAT TCTAAATTGT  
 48701 ATTTTTTCAT GAGAGCAAGT GTCATTTTTG ATTCATTGTG GATTGTTTAA  
 48751 CATGTTGCCT AACAAATAGC TAATACTAAC GTCATAACTT TTTAATTAGT  
 48801 AAATTTGAAT GGATAAATGG CCACTTATTG GCTTATAGAA TAAATAAAAA  
 48851 CATTTTTATT CAGTCAAGTG TTTTATATTT TTTATCATCT CCAGGACATT  
 48901 GGGCTTGCTC AAAACCATTG TTAATAAAAA AATGGCAAAT AATCCAGTTC  
 48951 CATCATGATA TCATTAATCC CACACCTAAG CTACTGAAAA AAATATATTA  
 49001 ATATTCTGGC TCATTGCTTT ATTTTTATGG TAACACCCAC CTGGTATTAA  
 49051 TAACCACAGA GTACGAAAGA AGGCAAAGGT TAAAGCAAAT AATAGTTTTG  
 49101 AAAAATTGGT AGTGAAAAAA GTCATGCTAT ACGGTATGTA TATAATAGAT  
 49151 ATTTAATGAT TATGCTTGCT ACTAGTATAT GTAACAGGAC TATTATAGAT  
 49201 TAACAAAAAT GCGGTGAGTA TATTTCTTGA TTATTTTTTA AAAGAATAAA  
 49251 TTATTATTTA AAAATACATG AATTATTTAT TGATTCTTGA ATCTTTACCA  
 49301 GCTTTCTATA ATTCTAGGAA GCCTAGAAGC AGAATTGGGC AGGATAAACT  
 49351 GGCAAAAAAT GTAAAAAGTA GGCCGGGCAC GGTGGGCTAC AGTGAGTCGT  
 49401 GAATGCGCAG TGCACCTGAG TGATAGATCA AGATCCTGTC TCAAAAAAAA  
 49451 AAAAAAAAAA AAAAGAAAGA AAGAAAGAAA AACACAACA AAAACAAAAG  
 49501 CAAAGTACTA GGGAAAACTA ATAGACATAG TTACATAGTT AATGTGCCA  
 49551 TATGTTTTAA GGCAATGAAA CTTTATCTT AATATTCCTT GCTTACTTTT  
 49601 TATTCAAAAA CCAAACTGTG TATAAACCT TAAATTTATT AGGATCTAAA

Fig. 2 (Forts. 27)

49651 AAATAAAATC TTTCCTTAAA AATCTAAAAT TGAGATGTAA ATTATTCAAG  
 49701 AGTGCTTTTT AAAACAGTTT TCTTATAAAG GCTATTAGGA TTCTACCACT  
 49751 TAGCCACTTT ATTATTTAGC CACTATATTA CTAAGTTTAC ATATTTTTTAA  
 49801 AGGTAGTGAA AATATAGGGA AGACAAAGCT CAGGTAAAAA GAGTTTCTGG  
 49851 CAAATAAAAT ATATCCTGAT GGTTAGACTA CTTTGCTTTA TGTTTTCTGA  
 49901 AAGAAAAGCA GTAAAAAACA GTTCAGGTAG TTTTGTGTCA ATTAATCTAG  
 49951 AACTATACCA AAAGTAGACA TAGAAAACGA GAGATTGTTT TTCAGCTTTG  
 50001 GATCTGCTTA TGGCAATAAG CAGACTTGTA CTATTCAACA ACATTATGCA  
 50051 TTCTTCAACT TTTCCAGAA TAAGGGAGCT TCCCAAATGC AATGGTGCAC  
 50101 ATAACTCATT TTCTGGCATT TTGCAGCCCA GCATGAAGAA GAAAAACAGA  
 50151 GCTAGGAGTT TTCTGGAAGT CAAGTCAAAA ACACCCTGCA AATTCCATG  
 50201 GCAGTCCTCC TTTCCATAAG CTGCATAGCC AAAAATGTTT GCCAGACACT  
 50251 TTTATCACTG GGTGTTTCAG TGTTTTTCATT GTTTAAGCGT TTTGCTGACT  
 50301 TGTGATAATT AAAATTATTA ATAATCATT AAGAAAGAAA AAGTAGAAGT  
 50351 AAATAATGTT AATTATCTGT GGTTATCAGT AGAGGTCTGT ATGTTACCCC  
 50401 AGCTTTATTT GACATTGTTT GTGATCAGTA AATCACAGAA TAAAATTCGT  
 50451 ACATCTAAAC CTTGGCTAGA GGTCTCTATA ATTTTATGGA GTCTGTTTCC  
 50501 TACAATCTGT ATGAAAGATA CTTCAATATT TTAAGTTTAC ATGCACCCAT  
 50551 CTTTTTTAGA GTATAATTTT ATAACTATTT GGTTTATGTT GCTTATGATT  
 50601 TACATCTTAG AGTCTTTTAA TTCTGTCCTT TGCTTAAAGG AATATTATGG  
 50651 ATCAAATGAC CTATATTTTA AGAATACCTT ATGGTTTATA TATTAAGAAA  
 50701 CATTTATATA AAATTCATAA GTAACCTGCT TGTACTATTT CAATTGAATA  
 50751 ACTTAATGTA TTTCATTCTA TTCTTCTCAT AGTAGATAAT AAAAAGTACA  
 50801 TCATGATTAT TGTATTCATT TATACTTG TG GAATTAATTG AAAATAGTTT  
 50851 TTATAGTTAA AGTCTTTCTT TTTATTGTTT TACAGGCTGA AGAAAAGGCT  
 50901 CATTGAGAGG TAAAAAATAA TATGCAATAT TTAAATATTT TCTATTTTAG  
 50951 TTTGCATTCA TGATGAAATT AGTCTTGTTA CCACTAGAGG GCTCTGTGAT  
 51001 ACAATAGCAG AACTCCACAG GACTGCTGAA GTAAGGCAGC TAATTGATAA  
 51051 ATGGTCTTTG ATATTGCCTC TTAAAAATAA AATGAAAGGA AGTTTGTATA  
 51101 GCAAGCTGTC CTTTCACATT CTAGATTGAG TCTTAGCTCA ACACCTAATA  
 51151 AGTTTCTAT AATAGTAAGC ACTCATTAAG TCATTGATAA ATGAAGGTCT  
 51201 ATGGTCTTCC TATTTTATTA CAGTCTTTT CCCACTCCCT GTAAGACCAT  
 51251 CTACACAGGA TAATGGTTGA AACTTGGGCA CCAAGCCTCC ACAACACAGG  
 51301 ATACTAGCAT CTCAGACTAT CTGTTTGTG TCATTATCTT GTTGCCCTCTA  
 51351 ACTGCCATTT TATGTGTGGT GTGTACCTA TTGTTCTAAT CACATATTTT  
 51401 ACAAATACAT ATTTGGTTGC ACTCGTGAGC AAATCAAAC GCATTCAGGA

51451 AAGAATACTA TTTTAATTC CTTGGTAAA ACATTTGTCC TGGTCAAAGA  
 51501 GAGCAGGAGG ACTTTAATTA TGACTTTATT CAAGGTGAGG TAATGGCTGT  
 51551 TTGATTGGTT TACTCTGAGG CAATCAGACA ACAGAGAAAA AAAATGCCTT  
 51601 AACAACAGCT TTTGCAAAAAG TATTCCTTTC CTTTGAAGTC TTATTTTATT  
 51651 AGCCTTTAAA AATAAAATTT GTGCTATGTT TAAAAATATT TGAAAATTAT  
 51701 TGATTAAACC AATTTGTCTT TATAATCTCT GAACCAAAGA GTGGATATGA  
 51751 TTTTAAAAA TCAAAGTGGT TTTATTTACA TCACATGGAC ATGACAAAGC  
 51801 TTCTAACACT GATCATAGTA TAGCTACTGA AGCATCGAAA TGCTACATCT  
 51851 ATTTGCCTTA GTAGTAGTTA TTCAACTCCC CTTTATCAT TGATGCTGTA  
 51901 TCATGAGTTA TGGTTTAAAA AAACAATTC AATCACTTTA CAGTTTCCTG  
 51951 GATTATATTT TAAAGATACT GGAATCATGT AATAGAGACT ATTTAATTTG  
 52001 AGAAATGCTC TTTGAGTTTG GATTCATTTA TGAATAAAAT AGACGCTGTA  
 52051 TTTTCTGAAA TCATTCATAG TCATTATCTT ATAAATGTAA AGCAAATGTT  
 52101 ATTTTAGACT GGGGTGTATC TGTTCGGAA AAAAAAAAAA ACAGGAACGA  
 52151 AGTAGAATCA CATTTGGTGA AATTATATAA GTGTCTACTG TTTCCAGCTT  
 52201 AGAGTTCTCT ACTTTGTTAG AGTGTGTTGAG TTGACCACCA TTTATTTTCA  
 52251 ACAAATCTA ATGCCCCGGG CAAAACTAG ACAGTTAATA AACTATGTCA  
 52301 AGAATTCTCT TTCAAAGTGA GACAGCATTC CAAAAGTTCA ACTACAATA  
 52351 TAGATAAGAT TTGTTTTTGA AGAAATGAGA AGCATCAAAA GTAGAATGTT  
 52401 TAACATCCAA GTAAGTAAA TCCCTTGAGA CTAGATATAT ACTTATAGAA  
 52451 CCTAGTGTC GATTGTTATA AATGTTCTAT CTTATTAGT CACAACATGA  
 52501 GACTTGCAGA ACAAAGTGA GAAAGTGCTT GAATTAAAAC TTTAAACATG  
 52551 ATATAATATA TCCTTACCCT TTTCTGTTTC AGTTTATTG GAGTGTGAAC  
 52601 TTAATAAAA AGAAAGATAC CTTAGAATAT ACATTATATT GGTATATCTA  
 52651 ATTAGTTGCA CCTATCATG GTTTTTTCCC CTGATTTTAA AGATGTGGAT  
 52701 AAGCTATAAA GCATCTCTGA GCTAATAATA ACTCACTAAA TAAAGGTCTT  
 52751 GATAATACAG ATTTGGGAAG GCTTCTCTGC AGTCATTGAA ACTCCAGCCA  
 52801 ATAACAATTT AAATGTGAAC TGATTAAATG TTGAATTAAG CCCAAGTTTT  
 52851 AGTGATTGCA GGATATTCCA TAGCCTTTGA GAAGTTTCA AACTATGAGA  
 52901 AATTAAAATG TACAGAGGAA AAAAAACCT AAGATTTTCT GAAAAAGAAC  
 52951 ATGGAGTATC TTTTACTAAA AAAGAACAAG AAAAATATGT GTGTATATAC  
 53001 AGTTTTTATA AAGAAAATAT TTTTCTACAG TTTTATTACC ACAGTTTTTC  
 53051 TAGAAGGAGA AGAATCAATA CAGAGGGTAA ACTGCTCTTG AGTCATTTGC  
 53101 CATTTGAGGG ATGGCAAATG GAGCAAGTGA GCGTACTTTG ATTTGTAGAT  
 53151 TAGAGTTTGA CACATAACAC TTTGCTTTTG AATGACATTT GCTTGTTACT

53201 GTGGAGTCAG TGTTCATATC CTTTATTTTC AGGAGTTGCT GCTGATACAA  
 53251 TGGGGTTAGA ATGAGCTAAA TACAGCATTT GCTTTCTTGG TTTGAATTCT  
 53301 GGGTTTTAAG TAAAAATCTA CTTGCCTATT CCATTGATTT TTTTAATTGC  
 53351 ATTCAGCAAA TCCATAAACT GCGGAGAGAG CTGGTTGCAT CACAAGAAAA  
 53401 AGTTGCTACC CTCACATCTC AGCTTTCAGC AAATGTAAGT CACTTCATTT  
 53451 TTAAAATATA TTACAACAAA TTTTATAGA GGAAAATGAA ATCATTTTAG  
 53501 TAACAAACTT ACAAATTTTC AGTGCCTGAT ACAGACTTAG ATTACCAACT  
 53551 AGCAGGACTC ATAAAAAGTT AACATTTTTT GCCTACTCAG TAATAAAATG  
 53601 TAAATCCAAA CTGATGAGAG GCAGCAATAT GGTAAAAATG GCTTGTGTGT  
 53651 TCTAATAAGA TTGGAAACAA TAGTAACAGC CATATGGGTT ACTTCTTTTC  
 53701 TTGTTTGCTA TTTTATTAC TCCTCTTGCA TAAGATTCCC TGACAATGTA  
 53751 AGAGGGGTTG TTAGTGTTTG ACTTTGGAAG ATAAAATATT CCTGTGCCCA  
 53801 GCCTCCTTCA TCTCAATGTA TTGAACAATT TGTTAAGCAT CCAGTTAATT  
 53851 CTAAAATATG AAATTAGGTC TAAATAGGGA TAGCTTAGCT GCACTGTGGA  
 53901 TGAGATATGG TTTGCTCAAA AAACCTTGGC AGCCTTCTCA TAGCAATTTA  
 53951 AAAGGGTACA CTTTTACTGG CACCAGAGCA GCCCAGGATG GCAGAAATGA  
 54001 TGACAATGAA GACCGTCAAT TAAATTAACA TTTACTGAAT ATCTTCCACT  
 54051 GTGTCAGGGA GCACTCAGAG TAGATGCAGA ATGATAAAGG AGAAATGTGG  
 54101 CACTGTTCCC AGTCTGAGG AGCAATGGTG TTAAGAACAG CAGTGAGGGG  
 54151 TAAGGAAATG CCTGCTATTT TGCCATATGT CTTACCTCTC TCACTCAACA  
 54201 GTCTTTGCT CAGTTCTGCT GCATAGCTTT GGGCCTGCTC TGTGCCTCCC  
 54251 CCCCCCTCCC ACTGCTCCTC TACTGAGTTT TTCTATCTCC TAGACAAAGC  
 54301 ATGATATGTC AAGAGTGAGC AGGTGCAGAC CCACAGTGTA AGACTTGAAT  
 54351 AAGAGCCATT TTTAAATTTT TTTTAAGCTA TCATTGTGCA ATATAAATTC  
 54401 TAAGTATGTG TATCATTTCA TTCACAATGT ATTCATTTTA GCACTGTATT  
 54451 TGAATTGATT TTATTTTCTG AAATTTGGGA GAATTAATTT TGGATTTATT  
 54501 CTATTTATTT TTAATAGATG GTGTTAGGAG ATTCCTGAAA ATAATAGCAG  
 54551 TTTTLAGATA ATTGTTTAAG CAATATGAGA AAATAAGGGT ATTATTTAAC  
 54601 CTTGTTGTGT TTTTAAAGAG ATAGTCCAGA GGCAACCGTA AATTTTATAA  
 54651 TATAGGCTAC ATGTATAGAA GTATGAAATA TTGTTGTCTA GGTTCTGAA  
 54701 TTTGTACCCA GAGGAAGTAG AATAATGTAA ATGTCAGAAC CTCCTGGGTT  
 54751 GTGTTTATCT GCAATAAGAA AGGCTCAATG GCAAACCTTA TTTATTAGAT  
 54801 TGTCAGGATA CTTGCAGATG TCTTGAATGA TTACTCAGGG TTTCAATTTA  
 54851 TTTTAAATGT CCCTTGGTTG AGCTCATCAT ATAATTCAGA TATTGGAATA  
 54901 ATAAATGGCT GCTAGACATA GTGGAAGATG GGCTGATACT TTCCATTTGA  
 54951 AATGTAATGA TGCTTATTGT CTTCAAAAGA AAAAATAAA ATGGTATTTT

55001 ACATTTTTTT GTTTTTGTTT TTGTTTTTTT TTCTCTGAGA ATCTCATTCT  
 55051 TACTCATGAT TATTGGTTTC TTGTGTACCA TTTCAACATT TTTCTATTAT  
 55101 ATGCTAATGT GTATATATAC TTAATACACA CGTGCAAAAG CTTCCACACA  
 55151 CACACACACA CACACACACA CACACACACA CACACATACA CACACATACG  
 55201 GAACCAAATT CTAACATAGG GGAATAATCT TCGGAGTGAA CTCTGTGCTG  
 55251 CTGTTTGAAA ATGGAGATAT AATTTTAGAA AGGTCCTGC AGTTGGCTAC  
 55301 CCACCTCGTC TGCTCTAATT ATGCTTGTC CACTATTTTC ACTGATGTGT  
 55351 TTTTCATGACT TTAGGGCATG AATTCTCAGC TGGGTGTTAA TATGACCAAC  
 55401 AAAGGGTGAA AACAGGTTCT TGCATTTTTT TAAGTACTCT TTTTATGTGA  
 55451 AAAGCACAGA TATGCAGATA ATACATAACT GAACATCCAG CATATCTGTG  
 55501 GCTTTAAAT ATCACGAAGA AGAGACAAT TAGGGAAAAG AAAACATCTA  
 55551 TAGTGTTTCC CTAGGGGAAC AATCATTTAA AAAAAATAA AAATAAGGAA  
 55601 CACAGACTAG AAGCAGCAGT GCCAAATAGA TAATTCATGC TAGTCTTGT  
 55651 GTTAATTTAA AAAGTGCTAG TCTTGAGAC AAACGCCAA ATTGCTCTAG  
 55701 GTTCCACTCA GCTGTATGTG TTATCATTAG TATTAACCTT TGCACGCTGA  
 55751 TGGGAGACTG ATATATATCC TGTTTTATGT TCCTTTAAAC AATTTATAAT  
 55801 GTAATTTAGA AACCTTCTCA AATCACATTA GATCCACACA AAAACCTGTA  
 55851 CATAGCAGCT TTATTTTTTA ATAGCCAAAG AAAGGAAACA ACCAAAAATA  
 55901 TCCCTTAATA GGCCAGTTAA TAAACAAATT CTGATACATC TATATCATGG  
 55951 ACTACTACTC AGCAATATAA AGAAATGACT ATTGATACGT GCATCAACTT  
 56001 GGGTGGATCC CAGGGGTATT ATGCTGAGTG AAAAAAGACA GTTATAGAAG  
 56051 GTCAAATTTT GTATAATTC ATTTATATAA CATTCAGAA ATGGCAAAAT  
 56101 TAAAGAAACA GAGAACAGAT TAGTGATTGC TAAGGGCTAA GGATGAAGGA  
 56151 GAGAGAGAGG TAGTGTGACT ATAGGAAGAG GGAGATCTTT AGTTTTGTAT  
 56201 TTTGAATGAG ATGGCCATCA CATGAATCCA CATATGTCAA TCTATTAATG  
 56251 TAAATCAATA TTGTATTCCT GGCTTTGATA TATAATATAA TTTTATAAGA  
 56301 TATATAATCA TTGGGGGAAA CTGGATGAAG GATACAAGGG ACCTCCCTGT  
 56351 ACTATCTTTG CAACTTCTTG TGTATATAAT TATAAAATAT ATAATGTATT  
 56401 AAAATGTATA AAATAATATT TTAAGTATCA GATACTGATC TTTACTCAGT  
 56451 ATATGAAGTG TTCTATCATA ACGTAACATG CTTTTCCTTT ATTTGTGGTA  
 56501 TTTTAGTTTC AAACATAAAT ATAAATCACC TAAAGATCTA CGACAGTTCT  
 56551 TTTGAAAAAA AATCTTGCTT TTAATTTCCC AGGAGTTTCA ACCTTAATCC  
 56601 TCTCTTTAGT GTTCTTTTAT TTGGTAGTGA TAGGGACTAT CAAAGCTTCT  
 56651 TACCATCAAA TACATTTACT GACTAAAAAT AGAAAAATAA TTTACATTGT  
 56701 AAAATGTAC AAATTGAATG ACAGTCAAAA GGTACAGGTA ATGAAGATAT

56751 GCATTAACAT CTACTTTTAA AAAAAAGTTT ATTAAAATTC TCTTTTAGAC  
 56801 TAATGCAGTA TCTGGGAATT TATATAAATA GATATGTATA TAAATGACTA  
 56851 TTAAACAATT TTAATGTCAG TTATATTTTA AACATTTTAA TAATATTGTT  
 56901 ATAACATATGG GGGTAAATTT TTGTATATAT CTGAACATTT TTGTTCTTAA  
 56951 GGAAATAATC ATTTTACAT ATCCAGGAAT TTGAATTACT CTCAAGTCAC  
 57001 CTATTAATTA CAAGTCATTT TGAACATCATT CATTTTCTTT GTGTTTGCTT  
 57051 TATAATGTCA TTTTAGATTT CATGCATCAT AATCAGCCAT CAAATAATTT  
 57101 AGTTAATACT TGATTTTCC TCAGTTGTAA GAAGTGCTGT GTTTAAATTT  
 57151 CATTCAGAAT GTTTCATTT ATCTGAATTA ATATCTGTTA ATGTATGTAA  
 57201 TATACACATA TTTTAAACAT GCATGTACTT AAATGATTA TAGGGACTTG  
 57251 GTAAAATTAC TTATTTATAG GATATTTTAA ATATAATCAA GGATTTTTTA  
 57301 AATCTACAGT TCCCATTGGA AAGTAAAGT AAGTCTTTGT TTACTAGTTT  
 57351 GTTCACAGTA CAAGTAACT TTCTACCTTT TGGTTAAATG TGAGTGCAGC  
 57401 CCCCACAGTG AGAAATTGTT ATATTAGAAC TCTAATAGCT ATAATTTATA  
 57451 GGGATGAATT TCAATGAGTT TGGTTCTAAG AAATAATCTG TTGGTTTTAA  
 57501 CAACATTTTT AAGTATCAGA TATTCATCTT TACTCAGTAT GTGACATGTA  
 57551 CTCTCATAGC TTACGTGCTT TTCCTTTATT TGGGGTGTTT TTTATATATT  
 57601 AATTGGTATA TCGCATATTT AAACCTGGCA TAATTACATT TATATGGACT  
 57651 CTAAACAATA ACTTGTATTT TAATTTTAA ATTTGAAATG CATCTATGTC  
 57701 TCTGTTAAAA TGCATTTCTT TCCCTTTGCC CAAATGGGGT ATGGTAAGTC  
 57751 AAGAGAGTCT CTAGTTAGCT CACCTCTCAT TTGACTGGCA GAGTAAAGCC  
 57801 CTTGTTTCACT AGAATGTGTG TTAAGCCTTC CCTCCCTTTT GTAAAGTTGT  
 57851 TCTGAACAGA GCTGCATAAA ACCACAGGTA AAGTGTTAAG CTGATTCTAC  
 57901 TAGCATGTCC TTAGAAAGGA GAGCGGTTAT ATTGGCAGGT CCTATTGCCT  
 57951 GCGGTTTCTG ATCAATAACT CACCAACAAA CAGAAAACAG AAGCCGCACA  
 58001 AGGAAAGGCA GAACTAAATA AATGGTAATA GCAAACAATA AGCCAGATAG  
 58051 CCTCTGGCCT CTGCCCACA CCTTAAGGCA GCTGGGTCAG GTGGGATGCT  
 58101 TTTGTTTGTC TTTTAACGTA TTTTCTTTAC AAATCTCAGC CATTACATAA  
 58151 TTTGGAAATG GACACAAGGC TAGTTATTAC TAACATTTTT AAAGACATTA  
 58201 CTGAATGAAT GTGTAAGAAA ACAAAGGTC CTTTTGCCT TTCAGCAGAT  
 58251 AAGTCTTTTA ACCAAAAATC TCTTGGGTAT TTTGAGATTG TGTTCTACTT  
 58301 CTTTGCTTAT TTAATATTTT CATAAAATTT GCTAGTTACT CTTGCTTTTT  
 58351 TGCATCTCTT CTAAGAGAAA ACAATTGGTG CATATTATTA ATGAGAAACA  
 58401 CTTCAAGTGT TGGACAATTT TTTGTAGTGG AAAAGAAATG TGAACTTTA  
 58451 TGTTGCAGAA TCATTCTTGG TTCAACTAAC TACTAATTTT AAAACATAAA  
 58501 GTCTTAAATA TATATAAAGT TTATATGGGT AAATATATAT TACATATAAT

58551 ATATGTTTTA TATTTATACA TAATATACTA TATATTTATA CATGATATAC  
 58601 TAAATATTTT CCCATATAAA TAATAAAATG CTCTAGGCAT ATATGTGTGT  
 58651 GTGTGTATAT ATGTATATAT ATATATACCT TCATAACATA CATATATAAA  
 58701 ATACTATATT ATATATACTC TAGGTATACA TATATGCCTA TATATGCACC  
 58751 TATATATTTA TATATTACTA TATAATATAT AGTATATATT ACTATATATA  
 58801 CTACTATATA TTACTATATA ATATATAGTA TATATATAGT ATATATTATA  
 58851 TAGTAATATA TTACTATATA ATATATAAAT ATATGTGTGT ATATATATAT  
 58901 ATGCCTAGAG TGTTTTTAAT TTGTCAGTGG GCTGCTCTG TAATCTATAT  
 58951 GAAGAAATAA AATGTAGACG TTATGTATAA TGATATTTCA TCTTGTGTGT  
 59001 TGGCATCATA GTAATTCTCT TTACATATCT ATTCAGATTA CTTTTCACC  
 59051 AGCCTAATAC ATTGTATGAT TCCAAAACCA AAGAGAGTAT GGATTGAAAT  
 59101 GATATTCCTT TTACTAATAC TCAGTCTTGT CTATTTTATT ACCTTTATAG  
 59151 ACTTCACCTA ACACAAGTCA GGGGATATTT ATCATCATAT TAATACAATT  
 59201 TTACTCTGAC CTTAAAATTA TGCAACTGCT AAAGGAAAAA TCAGAACCAA  
 59251 ATAAACTGTC ATTAACAACC CCCCTGAAAA TCCATATTTT TTAAGTCA  
 59301 TTTTATCAAG TCTCTCAGAC AAGATGTGAT ACCCTATAAG TTTAATCAGT  
 59351 TTTACTTTCC ATTTTCTCTT CATTAAGGTG ATAAAGATTA TCATTAGTAG  
 59401 AAAAATTTTC CCTTATTTGC CTCCTTTTCC ATTTACCCTA TTGAGTGAGA  
 59451 AATTTAGCCT CTCATAACTT CTAAAGTAGC AATGTTAATC TGATAAACTA  
 59501 AACCAAGGTG AGATAAATTT AAGACAATAT TTTTTTCTT CAACTTTTAA  
 59551 GTTCTGGCGT ACATGGGCAG GATATGCAGG TTTGTTACAT GGGTCAACAT  
 59601 ATGCCATAGT GATTTGCTGC ACAGATCAAC TCATCGCCTA GATATTAAGC  
 59651 CCACCATCCA TTAGCTATTC TTCCTGATTC TCTCCCTCCC CTAACTCCCA  
 59701 CTGACAGGCC CTAGTGTGTG TTGTTCCCA CCATGTGCCC ACGTGTCTC  
 59751 ATCGTTCTAC TCCCACTTAT AAGTGAGAAG AAGTGGTGT TGGTTTTCTC  
 59801 TTCTGTGTT AGTTTGCTGA GGATAATGGC TTCCAGCTCC ATCCATGTCC  
 59851 CTCCAAAGGA CATGACCTCA TTCCTTTTTA TAGCTGCATA GTATTCCATG  
 59901 GTGTATATGT ACCACATTTT CTTTATCCAG TTTATCATTG GCATTGGGT  
 59951 TGATTTTCATG TCTTTGCTAT TGTGACTAGT GCTGCAGTGA ACATAATGCA  
 60001 TGCAGGTATC TTTATAATAG AATTATTTAT ATTCCTTTGG GTATATACCC  
 60051 AGTAATGGGA TTACTGGGTC AATTTCTGCT TCCAGATCTT TGAGGAATCA  
 60101 TCACACTGTC TTCCACATTG GTTGAACATA TTTACTCTCC CACCAACAGT  
 60151 GTAAAGCAT TCCTTTTCT CTGAAACCTC TGCAGACCT GTTATTTCTT  
 60201 GACTTTAATA ATCACCATTG TGAAGTGTG GAGATGGTAT CTCATTGTGG  
 60251 TTTTGATGTT ACCCTTTTTT TTATATGTTT GTTGCTGCA TGACTGTCTT

60301 CTTGTAAGTG TCTATTCATA TCCTGTCTAT TCATGTCTTT GCCCACTTTT  
 60351 TAATGGGGAA GTTTGTTTTT TACTTGCGCA TTTGTTGAAG TTCCTGTAG  
 60401 ACTCTAGATA TTAGACCTTT GTCAAATGGA TAGATTCCAC AAATGTTCTC  
 60451 CCATTCTGCA GATTGTCTGT TCACTCTGAT GATAGTTTCT TTTGCTATGC  
 60501 TGAAGGTCTT TAATTAGATC CTATTTGTCA ACTTTTGCTT TTGTTGCAAT  
 60551 TGCTTTTGGA GTTTTTGTCA TAAAATCTTT GCCCTTACCT ATGTCTTGAA  
 60601 TAATATTGCC CAGATTTTGT TCTAGGGTTT TTATAGTTTT TGGATTTTAC  
 60651 TTGTAAGTCT TTAATCCATC TTGGGTTAAT TTTTGTATAA GGTATAAGGA  
 60701 AGTGGTCCAG TTTTAATTTT CTGTATATGG CTAGTCAGTT CTACCAGCAC  
 60751 CATTTATTAA TTGTTTTTTC AGTTTCCCA TTGCTTGTTT TTGTCAGGTT  
 60801 TGTCGAAGAT CAGATGGTTG TAGGTGTTTT TACTAACAT AATCATAACA  
 60851 TACATTTTAT TGAAAACAAC ACGACTCAA ATGTTCTTTA GTAACCAGTT  
 60901 ATAAGTTTTT TTGTGCATAA TTACAACTG CCATTCTAAT CATAAACATT  
 60951 TTGTGGTTAC TTATAGCTAG AAAATGTGAG TAATATAGTT TATACAGCAT  
 61001 ACTCTTTTACA ATCCCGATTT CTTTGTCAA CTTTAATTCA TATTAAATTG  
 61051 ATAAAGTATA CACAAAGGGT AAAGGAGAGT AATTTTCTTC AAGTTTCACA  
 61101 TTTAAGGATT CATAGTAGAA TGATTAAACC TTACATTTCT CCACTATAAG  
 61151 GAGAATTAAA ATGGAAATAT TGAGTAAAT CTTACATTTT ATTTAGTAAG  
 61201 TGCTAATAAA GGGTTTCTGC CATAATTTT CTTATTTTAA AAGAAAACAC  
 61251 ACAATTTTAG TTTTAGGTTT TAGTAACCAA TTTTATGGGC ATAGTGGGAA  
 61301 TATTTCTAAC AGGTAAACT GAAGTGACCA TCATGGGCAT ATATATATAT  
 61351 TTTAAATTCA CATATATGAA TACTATACAG TAAAACTAA CTTATGCTAC  
 61401 ATACCACATG GATGAATCTC AAAACCCATG TAAAGCAAAA GAAAACCACA  
 61451 AAAGAATCAT GCCATTTGAT TACACTTGGG TGGTTTTTAA AACAGGCATA  
 61501 TCTAAACATA GTGCTTTAAA GTGTAAGCTT GGGTAGGAAA AACTATAAAG  
 61551 AAAAGCAAGA AAATAATTAC CACAGAAGTT ATGTAGAGGT TATCTTTGGG  
 61601 GAAGGAAGAG GGAATAATAA GAGAGGGACA AAGAAGAGCT TCTTGGTTCT  
 61651 TGAAATGTCC TATTTCTTGA CTTGGCTGGT GAATGCATGA ATGTTCACTA  
 61701 TGTGATAAGT CAGGGGGCTG TTTTCATTTT GTTCACTTTT ATATATGTGT  
 61751 GGATTTTTC ACAGTTGAAA AGGTAAAGTT CAGGTGTGGT GGCTCACACC  
 61801 TATAATCCCA GCCAACACTT TGCGGGGCCA AGGTGGGAAG AATTACTTGA  
 61851 GGCTAGGAGT TGGAGAGTAA CCCAGGCAAC AGGGTGAGGC ACTGTCTCTA  
 61901 CAGAAAATGA AAAAAAAAAA AAAAAAGTAG CTGGGCATGT TGGTACATGC  
 61951 CTATAGTTCT TGCTACTTGG GAGGCTGAGG CAAGAGGATC ACTTTAGCCC  
 62001 AGGAGTTTAA GCCTGCAGTG AACTAGGGTT GTGGCACTGC ACTCCAGCCT  
 62051 GGGTGGCAGC AAGACACTGA GTAAAAGAAT AAAATAAATA ATTAAAAGTT



62101 AAAATATAGG AAAAAATGAG CATAGCCTTA TGCTAATTTT TCAGTTACTA  
 62151 GGTCTGATAT CATCACATTC CTTGCTTGTC ATTGAAAATT TTTTAAACTA  
 62201 TGATACTTTT TTTTAGTGGT ATTTATCCAA TTAAATCTGC TAACAAATTT  
 62251 GGTGTATAAA TCTCAAGGGT AAGGGTATGT GGAGAGTGGG TGTGTTTGTG  
 62301 TGAGAGAGAG AGAGAGAAGA GGGGGAGGAG AAAAAGAAGG AAGAGGGAAG  
 62351 GAATGGAAAA AGATAATAAA GAGTTGTTCT GATAGATTAA TCTTTAGTAG  
 62401 ATGTATTCCC TACAAATTGT TTTTCTCCAT ATTGCAGTGT CAGGTAAAGA  
 62451 AAGGCATCCC AGGATGAATT CAGAGCTAGG AACATGCACC TTTGTATCAT  
 62501 AATGCTAATG GAAGGAACAT GTACATTCTA ACTGTTACCA ATAATGGAAT  
 62551 ATATTTCCGT TATTAAGTAA TAAGCTTTAA TTCTTTGTAT TTTTGTGATC  
 62601 CATTTGATAG TAGGTGCCTC AGCATTTCCA CTCTGCTATA AGTACATGGA  
 62651 GATATATTTT ATTTAAGTCA TCTTATTCAT GTCTTTCAAA AAGAAATTCA  
 62701 TTTTGGCCA AGGATTTCCA AATTTTGCCC CATATATAGG TATAGTTTAT  
 62751 TATAGACTTC GTTTGCAAAA TATTAAATCC TTATATCCTT TTAGGGACAC  
 62801 AATAAAATTT TATAAGTTTG AGATAATGTA CTTGCAGTTC TACCTCAGGC  
 62851 CGTGGTGAGA GATTGAAGTG CCTCTTCATT TTAACATTTT GGGTTCAAGT  
 62901 TGTTGCATAA GGGCATGCAA ATGGAACTG GCCTATTTTT GAGCTTTAAT  
 62951 AAAATCGTCA AATACTTCTT AATCTTAAGA GTTATAGTTA TGTACTACAA  
 63001 TATGTATAAT TCTCTAATAT TTAACAACAA ACCTGAAAGC CACAAAAGCT  
 63051 TACTGTGAAA TAAAATGTGA TGGAATATTA TTTCTAACTG GCTTACCTGT  
 63101 ATTTCTTCA TTGAAGGGA TATGAAGTAG AAAAGCCCTT TTATTGAAAA  
 63151 GAGTTTGGA AGTAAAGATA ACTCTTTTCA ATTCAATTCT TTGTAAGTAG  
 63201 AAAAAGAGTA AAGATAATGT TTAGCTGTCA GCAGATGTCT GACACTTGAT  
 63251 GGAGCGTATC ATTACAATAG AGCAGCTAAC AATATCTGCA AAGGTCATCA  
 63301 TGAAAGTATA AAAATGAGGA ATATTTGTCC ATTGACCATT TCAGTGACCT  
 63351 CTTTTTGGGC TTTAAGTCTA AAAATCTTGG CAGATCAGAA CTTTATATTC  
 63401 GGCATTTTGA GTGTCAAATC TCTACATGAT GTGCAAGTCA GAAGGAGTTA  
 63451 TTACTTGCAA AATACCATCT TCTTTCAGAA GTTAACTCA CATTAATGC  
 63501 CAGGAGACTG AAACACTGAT TTTAAGAAGA CAAAGTTTAG AAAAGATGAA  
 63551 TGAAAATGTG TGTAAAGAA GAGTCACCAG TCAGAGCTAA CTATGATAGT  
 63601 CATAGTATTT AAAGAGTTGG AACACATGAA ATTAAGCATT TTGTAAATG  
 63651 AAGGCTTTTC ATCCATCCAC ATAAGATTCT GACATTTAAA CTATGTTTCT  
 63701 TCCATTCTGT TCACAGGCTC ACCTTGTAGC AGCTTTTGAA AAGAGCTTAG  
 63751 GGAATATGAC TGGCCGATTG CAAAGCTAA CTATGACAGC GGAACAAAAG  
 63801 GTATGTTTCA AAATTGCCAC TGGAGACTGA AAGAAGACAG CAAATTGCAT

63851 AGGATTCTTA AATAATACCT GAAGCTCCTT AAAAATAATA TTCCAGGCTG  
 63901 AGTGCAGAGG CTCATGCCTG TAATCTCACC ACTTTGGGAG ACCAAGGTGG  
 63951 GTGGATCACT TAAGGTCAGG AGTTCGAGAC CAGCCTGGCC AACGTGCTAA  
 64001 AATCCCATCT CTACTAAAAA CACACACAAA AAATTAGCTG GGCATGGTGG  
 64051 CGGGTACCTG TAATCCCAGC TACGCAGGAG GCTGAGGCAG GAGAATCACT  
 64101 TGAACCCAGG AGGCAGAGGA CGCAGTGAGC CAAGATCACA CCACTGCACT  
 64151 CCAGCCTGGG AGACAGAACA AAAAAAGAG TAATAATAAT AAAATAATAT  
 64201 TCAATTCTAT ACTAAATTAA AACAATGATA ATACCTTTCT TTTCAGATTT  
 64251 TAATTTAAAG ATTTTATCAG TTTACTCCAT ATTGGAACAC ACAAAGGCAA  
 64301 ACAAAATCCT TGCTGGGCAG TCTATTAATT TACTTCTGGA TGGAACTAGT  
 64351 AAAAGAATAC TGAATGTTAA GAAAGAGAAA CAGTCACATA AGAGAATATT  
 64401 CTGGGGGCAA ACTGTTATGC AGTTGACAAG AATCACACTT TGATAAGAAC  
 64451 TTTCACAAAT ACATGGTCAC TAAATCCAGC TATAGGGCAT GGCTGTAGGC  
 64501 TAAGACACAC AGGAAGGATG CCTGGGACTC TGCCAAGTAA GGGACTTCAG  
 64551 GTTACAGCAG CTATGAAACA AAGGCCAATC CTGTGTAATT TTGAAATAAC  
 64601 AAGAACTAGT TGCCATCTAG GGATATCACC TTTGAAGAAA AGTCATTTGT  
 64651 TATATCAAAA TACTTAAAT GAACCTAAAG GATTTTATGG TATGAAAGAA  
 64701 GGTATACCAA AAAGAAAGGA ACGGAGAATT TAGTTCACGA AGACAAATGT  
 64751 ATTAAAAAGG TCCATACTGC ATAGAAAGCC TGGTCACCTT TCCTGTGATG  
 64801 ACCAGTTAGC TTACTTCTCT GCTGTTAGTC CAGTGGCCTT AACTTCCTTG  
 64851 GATAGGTATC AGAGATAGGT GAAACCTATA GAATTCTATG GAGTGTGTGT  
 64901 GTGTGTGTGT GTGCGTGCCT GTGTGTGTGT GTGTGTGTAT GAAAACTGTA  
 64951 AATGTGCATA AATGATCAGG TGTCCAGAGC TTTCATCTAA TTCTCAAAGA  
 65001 GACCCATTAT ATCAGAAGTT TTGGGTATTT TCAAGAATGC GTTCCTCTAT  
 65051 CTATCCATAG GAATGGCTTC AGTTTTGTCT TTAGATTCTG TAAGTTATGT  
 65101 GATTAGCTTT ACAAAGTAG TATGTATTAC CAAATTTTGT CACTTTACAA  
 65151 AAGTTTATTT TTAACACAGA ATGAATAGTT CAATGAAATC AAAAGAGTAA  
 65201 ATCGAATATT CTTATAATTG CCAAGTATTA TTAGCACATT GTATTCTCTC  
 65251 TCATATTCTC CGTATACCCT GCCCGTGAGA GAGAATATTA TCCATTCCCTG  
 65301 GAAAACTCTG TCTAGCACAG CTAACAAACT CCTTTTGAAA CATAAATTTT  
 65351 CCTTTCTTTC CTCCCTCCCT CCCTCCTTCC CTCCCTTCTT TCCTTTTCC  
 65401 TTTTCTTTCC TTCCTTCCTG CCTCTTTTCT ATCCTTCCTT TCTCCTCCCT  
 65451 TACACCCTTT CTTCCTTCTT TTCCCCCTCT GTCTCCCTCT CTTTCTTTT  
 65501 TGCTGCAGCT TGTCACCTCA CTATGTAATA TAAGAACCCA GCAAATAGAA  
 65551 TTAGAAGGCT TTTTAGAGCA GCTGACGGGA AAGAATAAAA AACTGGCCC  
 65601 CCAGTATTCT TGAATGAGAA TTCTGGCTAT GTCTGTAAA AGCTGGGTAA

65651 TCTTGAGCAA GTTTATCTAA CCTTTCTTGA ACCTCAAATT CACCTTCTTA  
 65701 AAAGTGGGGA TGATAATGAC TACCTTGTAG GATCACCATG AGGAGTAAAT  
 65751 CAGATACTGT TATCATGTCA CATGCTAGGG GCTACCAAAA AATATTACCT  
 65801 TCCTTTACAT TTCTCTTTTT CCCTTGAAAA TTATAAGATA ACACCAAATT  
 65851 CCTCACTGGG CATATACCAA GCATATTGTT GGAAATGAGT GTTAGAATTT  
 65901 AAGTCTCAAT ATCTTTAATA AGTCAAAATT AATAGAATTT TTGTCC'TCCA  
 65951 CCCAATATTT TCTTGAAGTC TGT'TATATCT GTAAGTGAAT TTTCTCATAG  
 66001 AAACATACAG AGAATTTTCT CATATACATA TAGAAAAAAA TGTAGAGGTA  
 66051 TGTTAATGTA TAATGCCTAT GATTAATGCC TGAATATTTA AAAATAATTT  
 66101 CTATAACATA AGAGATTTTA TAATGTGTCT ACATAATCCT TAAAATAACA  
 66151 TTGCCAAAAT TATAAAATTT TCTCAGAAGA TATCAGAATG TCTCATATTG  
 66201 TCCTTATCAC TTTT'TAACT GAAAATAAAA TCACTTCTTT TTGAATTGCA  
 66251 AACTGTATAC ACACAACAAT CATGGTTAAC TAGTTTATTA ATTTGAGATT  
 66301 ATAACCTGCC TATTCTCAAA GTGATATTTA AAAGCCTATA AAATTATTTG  
 66351 CAATGTGAAA TGGTATAATT CAAAGACAGA ATCTAATTAA AACCAGTAGA  
 66401 ATAATGTATA TAACAATATA CCTCAGCCTA GATAATTACT ACTGCAAGGC  
 66451 ACTGAAATGA ATTGAATTTT AAGGAAGCTA TGGTACAAAG GGAGATTGTT  
 66501 AGGTGTGTTT TATTCTCATT TTCTGACCAG GAGAGCATAA TTTAGACTGA  
 66551 GGAGAAAAC'T CTTTGGCACT AAATTCAAGG ACGAATTTAT TGCCAAGGTT  
 66601 TTTAAATGG GGTCA'TGGAA TAACAAAAGA CAAAATCACT GTTCAAATAG  
 66651 ACATTTCTCT AAAAGCTAAG GGCATAACAT TTAATCATAT TTCACTAAAG  
 66701 GCATTTCTTC AGGGAGCTGA GATAAAAGGG TATATTGCTC TCTGGTGATT  
 66751 CAACAATCCT GAGAAAAGGC TTGTGAAGTA TAGAGCAGAG ATTCTTAAAC  
 66801 TCCCTTCCCC AAGTTATAAG TTTCATTGT CTATATAGTC ATTCATCAAG  
 66851 TTTATATTGA ATTTGTGCTC TTCTAATGAC AAAACAGTAC AGACAATATA  
 66901 GATATAGAAT GATAGATATA GGTCTATATC TATAGACATA CCTATCTACT  
 66951 AGAACTCTAA AAGCATATTA TACATGTATG TAATATTCCT CATGGAGTTT  
 67001 ATATTTCTCA TATATATCTC ATATATATGT ATCTCTTTAT CATGGAGTTT  
 67051 ATATTTTAGG AGGTCACAGA TGATAATAAA AATATAATTA AAACAGGCCA  
 67101 GGTGTGGTGA CTCACACGTG TAATCCTAGC ACTTTGAAAG GCCAAGGCAG  
 67151 GTGGACTCCC TGAGATCAGG AGTTCAAGAC CAGCCTGGCC AACATAGTGA  
 67201 AACCCCATCT C'TACTAGAAA CAAAAATTAG CCAGGCCTGG TGGTGGGCAC  
 67251 CTGTAGTCCC AGCTATTCAG GAGGTTGAGG CAGGAGAATC ACTTGAACCT  
 67301 GGGAGGTGGA GGTTGCAGTA AGCCGAGGTC ATGCCACTGC ACTCCAGCCT  
 67351 GGGCAACAGA GCAAGACTCT GTCTCAAAAA AAAATATATA TATATAATAT

67401 ATATAATATA TATATAAATA TATATATTAT ATAATATATA TATAAATTAC  
 67451 ATATTTTATAA ATATGTAATT TATATATATA ATATATAATT AAAACATATA  
 67501 GGATTTTCAGG TGATGATAAG CACTACTGAA AAAAGTAAAG CTGAGAATGA  
 67551 GGATACTGAG AAGCTGGTTT GGAAGCTAAA ACACAAAGTA ACAAAGGCCA  
 67601 AGGTGGTTAC ATGTTCTTGA TTACATACTT TAAAAATGGA TAAACTAAAT  
 67651 TAAGACTCAG ATTCTAGTCT TTGGGCTTCA CAGTGTGATT TTCAGCAATC  
 67701 ACATGGCATT AATAGCCTGA AACTACATCA AAATTGTCAT TTGATTTATA  
 67751 GACCAAAATA ACTCCCTTGA ATAGAGAGGG ATTCACCTCT AACACTTTTC  
 67801 CTATTTCCAG ATGCCAAATA ACACGGAATC TCTTGCCAAA TTTGTGTGGC  
 67851 AGAACACTGG TTTTATATAC TTATAGCCTG GTAAGAAAGA AAAGACATGT  
 67901 ATGAATAACT TAGAAGGCAG AAAATTATCA TGCTATTAGA CTCAGTACAA  
 67951 TGTCATGTGC ATTCTCAAAG GAAACATCTG CAGAGGCAGG AGAATTGCTT  
 68001 GAACCCTGGA GGTGAAGGTT GCACTGAGCT GAGATCATGC CACTGCACTC  
 68051 CAGCCTGGGT GACAGAGAGA GACTGCATCT CAAAAAATA AAAATTACAA  
 68101 AAATAAAAAA TAAAAAATAG TGATCAATCT GGCAGCATTT TCTGAAAGTT  
 68151 AAGCAGTATT CCCAATAGCT GCTAAAAGAA GACATGTTAT ATAATACTAA  
 68201 GTCTGTAAGT AGGTAAAAAT TAAGAGAATT GTTAATGTGC TTGCTGGGGA  
 68251 GTGAAATTAT CTCTAGGCAT TACCCTATAC CTAACCTAGG ACTCAGTAGA  
 68301 CTATGATATT GCGTAGTTT GACCAAGAAT TTTATCCTGA TTTCAGATCG  
 68351 TTTTCTCTTC ACCAGCACTT CTTCAACCAGG ATTATATGAA AAAAATTAAA  
 68401 CCTGATGCCC TGAGGCATCC ATTATATGTG CTGAAATAAC TTCTTTTCTC  
 68451 ACCATCTAGA ATGGTACTAG CTATGTACCA CTCTTGTCAG AATCAAGGAA  
 68501 ATTGCTACTC AAATCATTGT GCAGCTTAAT TTTCTCACAG AAGGCCAGTT  
 68551 GAGAAAGGCT CAACTTCTAG GAATCCAGCA AACTATATTT TTTATAAGTA  
 68601 ACATTTTTTAC AGAACTACTT CTAAATCCTT GTGTTCAAAT TTACTAAAGC  
 68651 TATATTCACA GCTAAATATT TCAGAATTTA AAATTTAAAA GACTTTCAAA  
 68701 TTAGTTCCTT GTAGCTGTCA TGCCAAGGCA ATTAGAACAT ATGTTAAGGT  
 68751 ATGAGGGGTT TTTCTTGTTA GAAGGTCAGA GCAGGGCAGA GAAGTAGCCC  
 68801 CTTGTATGAG TGATGAAGCT CAGATATTGA CTCCTATGCT AACCATAAAG  
 68851 CCTAGTAGTT TGCTCATTTG TTACCTCTCT GAAACATTTT TTTGGGTGAC  
 68901 TACAAAACAG GAATTGAAAC CTTCAAAATA AGGGAATTTG AAACCAAATC  
 68951 TTTGAAAATA GATAATGCTG CAACTAAAAA TTTAGTTGAA TAAGATTTTT  
 69001 ACATTAATCT TCCCTAATTT ACGTTATGAT ATTTGCCATC TAGAAGTGTT  
 69051 TTTAAAAAAT ATATTGCTGG AGTCAGATGA TGCATCCATT AATCTTTGGG  
 69101 GCATAGAATA ATGTGAATCT AAAATTTTCA AATTATTTAC ACTACTGGTA  
 69151 TTTGGTCAAT GTAATTTATT TGAAACTAGA TGCAATAGGG ATGGCCAGGT

69201 TATTTTCAGTA GAACAACTAG CAAGACTTCA GATGCATGGT GGAGTGGGGA  
 69251 AAGGAGGACC TGTTTAAGGA AACTAGAGCT GGAAGTGTG AGATTAACCT  
 69301 AGTGCCAATG TGAGGACCTA AAAAGCAGAT GTGGTGGAAA ATTTAAACAG  
 69351 GCTTGCCTAG AAGGTCAAGT TAGTTGATGA CACTTGATGA GATTGTCCCA  
 69401 AGCTTTGGGA TTCTCAACAA AGTCTTTGTT AGTGAGAAAT TTGGAAAGAG  
 69451 ATCAGGTATA GTTAAGAAAC TGGGTTGGAA AGGCCACCAG GAAAGGCGAA  
 69501 TATTCTGACA CAAAATTTGA TCATTTTATT TGGAAGCATT TCAAGCCTGA  
 69551 CCTGAACGAA TTGTTTAGCC TCAGATACAT GCATAAACT GTGAAAAGAG  
 69601 ACATTGACTC AATTTAGCTT CTTTAACATG AGAACTTTC GTGGAAAACCT  
 69651 AGAACTTTAC AAGCTCAGCT GGTGTTGGGG GCATCATTAT CTTGAATAGC  
 69701 TCACTGGAGG AAAATGAAAT CTTAGTTTGG TTCTCAGGTT TTAATAATC  
 69751 TATCATTTTT GAAAAGTGTG AAGTAACAAA ATATGATCTG ATTATCTTAT  
 69801 TCCTAAAATC CTTTGCAGAA TTATCCCAGC CTCAATCTTC TCTTTAGTAT  
 69851 TTAATGAGAA TAAGAACTG GAAATGACTG AATTGGAAGA GTAGACTTTA  
 69901 AATCCATATC TTGATGGCAT ATACATTTTT CAGTTTTTTT TCTAAATGAT  
 69951 TAATGAGGAT TCTCAAACT TGAGTATCTT CTATGTTTCC CTCAACATA  
 70001 AAGAAATTGT ATGAAAATAT TTTAAAAATT TCTAATGATT TTATAGTTAG  
 70051 CTATCTTGGG AATTCATTTT TAATCATGTA CCTCATCCAA ACTCCCCACT  
 70101 ATGGACAAAA ATAAAATAAA AATTATTAGT TGCATCTGAA GGCCACATTA  
 70151 CAATTTCTAT GCATTATAGA AACCTGAGAA AATGTATCTT AAAAAATAAA  
 70201 TGTGAACAAC TAACCATAAT TATGAAGAAG AAAAATGAAA ACTAGAAATA  
 70251 AACTATTGAA AAATGTCTAT GTATCAGTTA AGTTTTTATT TTAATAATTCT  
 70301 TTATGTTTAT CTCTATAATA CTATTGGGAA AGAGAGAAAG GAAAACCTGA  
 70351 CTTTGTCTC ATCCAAAGGA GGTGATTCCA CTGATTTAGC CAAAATAAGA  
 70401 CTTCTGGTT ATAATAAATA ATAAAGTTTT TGATGTTTTT TATATGGTAC  
 70451 CCCACTCACT AGGTGATCAG ACACCCTCCT GCAAAAAAAA AAAAAATACG  
 70501 TATGCAATAA AGTTAAAGTT TTATGTTATT CTTTCAAGGG GAGAAACATC  
 70551 TGTTTAACAC AGACCAGAAT ATTTCAACAA AGTCATCCCA ATATTTATGG  
 70601 AGATCATAAA TCAAGCGAAA AAATATATTC ATCACAACT AAACAACTA  
 70651 CATTAAATAG TCTCAAAGCA CATTTTCACT TTTTTCTGA CAGGAAAACA  
 70701 GGTTTCACAA GTGTGGAGAC ATTTTACCAT GGCTTTTAAC AGTGAGGAAG  
 70751 GATGTTTAAA TAAAGGGAAA AATTATATGG AAAGCTCAGA GAAAAGAGAT  
 70801 GGGTGTGGCT TGAGTGACAA GGTGAGAGCA GATCTCATTA ACTGAAATGA  
 70851 GAGAGAAGGA AGGAATTTTG CAAATATGGA AAGATAACTA GTGCAAGTTT  
 70901 GAACAGATTA TGTCAATCAA TGTAGAATTT GGCTATCTTT TTAATCAAAG

70951 AAGACTATGG AATATTTTAT AGGTGTTTGC TTATACTCAA AGTTTTAAAG  
 71001 AAATAACAGT ATGAATTTGG TTGAACATAAT TTTTTCATA GATAGGATTC  
 71051 TCCCAAGTTA TATAGCATAT ATATTTCTTA ACTAGTTATT CTCCTTTTA  
 71101 CATATATTGT GCCACATTGA GTAACAATA ACCTGCTAAT AGCTATTGGT  
 71151 TTTTAAAAGA TAATTAATAT TAGAAAAGTGA TCATTTTTCT GTTTCATATT  
 71201 AAACATGATA TTCTGAAAAA GCAACATTGC CTGAATGTTT TACATTTTAT  
 71251 CTTTTTGAAA ACAGGTTTTA TAAGAGATTT CTTGTGAAAA GCTGAACGTT  
 71301 CTGACACTGA AATAAGTCAG CTAACATAAA GCTAAGCTTA ATTTTTTGAC  
 71351 ACTGTTGGCA TGAGGTCTCA TTCCCAATTT TTTCATTTAA AGCCACAGGC  
 71401 AAATGTTTTA ACAGATTTTA ATCCGTAGTA CAAGCATTAT TGATCTTAAA  
 71451 TTTAAGGATA AAAACCTGAT TTTAATTAGA ATTTAATATG CATTCTAGTA  
 71501 TTTACGTTGT ATAATTAATA TTTACATTCC ATGATTCCAC TATGTACCAT  
 71551 TTATTTCTTT TTGAATAAAT TTCCAGTAGG AGCAGAATAA ATTTTCAGTG  
 71601 AATATTTTAT TTCTTGGGGG ATATTTTTTAA ATGGAAAATA TATTAAGTTT  
 71651 CGGTAAAATC TGTGCTAAT TTGGCAGTGG ACAGAATATA AAAATTGGAG  
 71701 AGACTGAGTC ATTATGATGA ATTGGGTCTG ACTTTTGTC TACACTGGA  
 71751 AATTTCCAC AAATATTATA TTCTTCTTTT ATAATAAATA TAGTCGAAAT  
 71801 GAATTGCAGT CAAGTATTTG AAGACCCATC TATAAATTTA GGCGGTACT  
 71851 GTTGATTTTT CATTATGAGA GATTCTTCCA CTCATAAGCT ACTAAAAGTA  
 71901 CATAAAGAAG GTCTGGTTGT TTGTTTTTAA TGTGACTGTT CTCTATCAGG  
 71951 AAAATGTCAG GTATCCGATG AAAATAGATA TATGAGGTGC CAGGTATCTA  
 72001 TTCCAACTT GGATATCACT TCAATTAGCA TCATCTTTTT TTTTTTTTAA  
 72051 AGTGTCTAAG GTTAGAATAG TCACCAGATA TTCCCATGTA TGAAGCAATT  
 72101 TTCTGCAAAG GCCGCTGTGG ATGATCTTTT TAAAATATAT ATTCTGGGAG  
 72151 ACATTGAGTA AAGAGAAATT ATTTACCAGA GAATGAAGAA CCGAGGCCCCG  
 72201 ATTCTTTGGC TTTCTGCCAA AGATGCTGAA GGCAGTGATG AATGACAAAT  
 72251 ACATTACCAA GGAATTCTCC CTC TAAGAGG CTGACAAAGA TCTGATTTTT  
 72301 AGGATTATAT TACCACCAAG AAGATACCCC TTGTCCTGA GCTTCTAATG  
 72351 GAAATATGGT CTATACTGAA ACAATTCTCA GTTCTTTTTT TTTCTATCTT  
 72401 TTTTGTAGTT ATTTTATCTT CAAAAATGA GTTATTTCTG ATAAAAATAAT  
 72451 TCACTTAAAT AATTATGAAA GTTCAAATTT GTGCAAATAT TTTTATTGGG  
 72501 ACATCTTAAA ATTACTCTAA ATTCAAAAAG AAAATATATG CTTTATTAAA  
 72551 ATTTGATCTG TAAGCTGCTT TGTGTGTAAT TTAACATTA TATAAAAATT  
 72601 GTATAATACA TATATTTTAT TACTTTTATT CCTGTGTTGC TTTGGCTTGG  
 72651 TGAGACTAGG TCTCCACATT AGGAGTTTTA CTGAATGAAA AAGTATCAGA  
 72701 ATGTAACATG ACTTTGATAT GGCATCAGAA TTTAATAAGA TGACATTTAA

72751 TAGGAATTAG GGGTAAGTTC CAGGTTTTAC ACTTAAATAC AAATAATCAA  
 72801 TTTTGCAGGC ACAAATACT TCAAACAAAA TCTGAAATCA TTCATTGAC  
 72851 AAAACTTCAG GTTTGCAGTT GACAATAAAT ACAATACAAT GCAACAGTGC  
 72901 AATAGTGATA TCTAAATATC TAATGTAATC ATAGGTAATA TTAGTAAGTG  
 72951 TGTTATCTGA AATGAGTGGT GTGATATCCT GCTTTACTTT GTACTGGTGA  
 73001 GTTCTGGGTG CCACCTTTGA AAGGAATAAA GACTATTCAT ATCTCTTTTA  
 73051 TAAGACAATA AGAAAAACAA ACAAACAAAC AAACAAAAAA CCACCTCCTT  
 73101 TACTTTAGCT GAGAAAGAAG TTATTAGGTA CAGCTTGACA AGTTCAGCTA  
 73151 AGCATCCAAA TCTTCCAGGA GGTGTGTACT ACATAAAATC AAACCTTTTT  
 73201 AATTCAACTA TGAGCAGGGA GATTTTATTT TTCTTTCGGG TACTAAAGCT  
 73251 TCCAAACTCT GTTTATTCCA CAGGAATCTG AACTTATAGA ACTAAGAGAA  
 73301 ACCATTGAAA TGCTGAAGGC TCAGAATTCT GCTGCCCAGG CGGCTATTCA  
 73351 GGGAGCACTG AATGGTCCAG ACCATCCTCC CAAAGGTATA TTTAGAAATC  
 73401 ATTTCAATTC CACCCAATAT AATAGGCATC TATTTTATTT ATTAATTACA  
 73451 GTAGAAGTGC ATTTACTCAG TGTCACGTG CATTATTAAT ACATACTAGT  
 73501 TGTATTAATA GTTGTATTAA TACATACTAG TAGTATTAAT ACATACTACG  
 73551 TTGGTATTAA TGTGATCAGA ATCCTAGAAT TTTAGAACAG TGACTTCCAT  
 73601 TATCAGATAA TTTTAAACT GATCTTAAGA AATTTGGTTC TATAGTTGTA  
 73651 TACACATCTC TCTACTTGAT TCAGTGGAGA TGGAGATGGA GTGGTTGGTT  
 73701 AATACATGCA TATCTGACTT CAGGCAAAAC AAACCCATTA ATGAGTATGA  
 73751 TAATCTAGAT CTGTATTTAA AAATGAAATA GTCAATATGA TGATATAGTA  
 73801 AGCAGTGGGC ATTGGGAACA ACTTTTCCTG GATGGAGGCT ATAAAAAGGT  
 73851 ACATTTCTCG TAGATAATTT TGAAACAATA AAAACAACGG GTGAAAGGTA  
 73901 GCTCTGTTTT AAATTATTCC TATGCTTAAG CAATTCTAAA CAATGAAAGG  
 73951 GGTATTTCTG CCACTGCCCC TACCCCTGGG TTCACCACTG AAGAAATGCT  
 74001 CATTATTAAT ATCGTGTCAT TTTTTTCCTT TACATTGGTT CTATTTACTC  
 74051 ATTTCTGAC ACTTTTCAAT GGCCTTCAGT GAGCTCAGCT CTTTCCCAGC  
 74101 TTAAAAATC CTGTCCTAAA ACATGAATGC CTTATTATCT CTCTTTTCAT  
 74151 TTCCAGAAGA ATTCTGAGAA AAATTTTATG AAGTCTTTCA ATGTCTTCAG  
 74201 CCATCTTTAG ACCACTGGAG TGTAGCTCCT TTTCCCTCCA CTCCACCAAA  
 74251 ACAATGCTCT CCAGGATCAG CAGAACTTA CATGACACTA AATTCAGTAA  
 74301 AACGTTTATA ATTCTTATTG TATTAGACAG ACATGGAAAC AGCATTTGAT  
 74351 GCTGATATTC ATTTCTTCCT ATGTGAAACA TCCGGTTTTT CTAATGTTGC  
 74401 TGACATCATA CATTCTTGGT TTTTCTCTG TTCCTTTGAA ATATTTTTTC  
 74451 AATATTTCTT TTGTAAATTC ACTCTTTTGT ATCCATTTGT TAATTGTTGA

74501 TATCCTAAGC TCTCTTCCAT TATGATTCTA TGCATCCTAT TTAAAATATA  
 74551 TAGAAAATCA TCTCATACTC TAGCTGTAAT TTTTATTAAT GTGCTAATAG  
 74601 CTAATAACTG TCAAATCTAG GTCTCCAGGC CAGGCTCTGT ATATCCAGCT  
 74651 ACCAAGAGAG AACTCCACGT GGATATCTTT GGATGTCTGT TTTGCATCTT  
 74701 AAACCTAACT TCTCCAAATT TGCACTTGTC TTCTGTCTCA GACCTGCTGC  
 74751 TCCTTCAGTG CTCTTTGCCT CAGTAGATAG CACCACCATC CTTCCATTTA  
 74801 GCCAGAAATC TAAGTATTCT TCATAACTCC TCCTCTCCTC ATTGAATAAA  
 74851 TTACCAAGAT CCGTTGATCC CATTCCTTAA ATATCTCTTG GATCTGTTAA  
 74901 CTTTCTCTG ATTTTACTCT TGCCATCCAT CACCTCTCTC CTGAACCATG  
 74951 ACCACAAACC CCTAAATAGC CTTCTCTCTC TTAATCTTAT CCTGCTTTAC  
 75001 ACCAGTCTTC ACGCTGAAGC CAGAATAGTC ATTAAGAAAC ACATCTACAG  
 75051 GTATCCCATT CATTCGCTTT AGAATGGAAT ACAGACTCCT CAGCATGACA  
 75101 TAATCTCTCT TCACCAGCTT CATTTATTCA ACAAATATTT ATTCATAACC  
 75151 AATTAAGTGC CAGATGATGC ACATATAGAC TTCTGTTCT GTTGTTGCAT  
 75201 TGCATATTCC ATATTTGAGC TATCCTGAAT TGTTTTCAAT TATTCATAAG  
 75251 TTCTTTATGA ATTGTGTTCA TTCCATTTGG AATATTCTAC CTTGTTTGAT  
 75301 CAGCATAAAG ACTTTTCGAG ACACTGCAGC AGCAGTGAAC CTAAATATGT  
 75351 TTCCTTGACC CCTACATTGA ATGACACCCC CTGTGATATG TTTCTGGAAG  
 75401 CAGCAATACT TCCCTTCTTA AAATTACATT ATACTTTGGG GCTTTTATTT  
 75451 AAGGTATGTC TTTCTGATT TACAATAGTA GAGCTTGTTT TTTCCACCCTT  
 75501 TTGAAAGACA TCAAGATGCC CATGATGATG TCTTGCATGT AACAGGGGTT  
 75551 TATTTGAATT TTTAAAAGAA GAATAAAGTA ATTTTAAAT GAATTTCAAT  
 75601 TTAAATTTTA GGAAAACAAT TATATAAAGT GAGATATGCT TAAATTGAAG  
 75651 GACAAAGTAG TTCTGTAGGG GCTACTTCTT TCAAGACTTT AGCAACTTTC  
 75701 CATGTGGGGG AGTGATTTAT GTGATGCATG GAAAATTACT GCATATTTAA  
 75751 AGCTTATCTT AGAGCTATAA TAAAGCAGCT TATGTTCTAA ATCTTCATGT  
 75801 CGTAAATAGG TCCAGAAGGG ATTTAAAAAG CCTTAATCCT TACTTTAACA  
 75851 CAGCACAACT CACTGAAGTG AAACCTGCTG AAAGGATTCC TTTTATGTTA  
 75901 GGCAACAGGT AGCTGAATAT ATCTACAGAA ATTGAAAAAT TGGAATTCTT  
 75951 TTGCTCAGAA ATGTGGGAGG GGTGGAGCTT AAGGTAAAAA ATAACAGTTA  
 76001 ATATCTAAAT TGATCAAGAA ATATGAAAAA ATAATTTGCT AGGTTTAA  
 76051 ACTAACAAAA ACCATGGTTA TAAAGGTTTG AATATATATA GGATAGTTAG  
 76101 ATTGATTTTC TGTAATATTA AAACCTCAGCA TTAAATTTAA TGAACACAAA  
 76151 GTGATCTTTC TCACATTGAC CATTGACATT ACATGGAAAA AATAGTCAGT  
 76201 TGGACTAATT ATGTGTCTTT CCATGGGTTA TTAAGGTAAT TGTATGGCAT  
 76251 ATAAATTTAT ACTGGAAATC ACATTGAAAT TCACTTTTAG AGGCCCTTAA



76301 AATATTTCTG TAATATATAT TTTTAACATA TGATCTTAAA AGATATATTT  
 76351 GGAATGACAC AACAGTTTTA TAGACAGGCC TGACTATCAC ACAACCACAC  
 76401 ACCAATTTGT GAATGTGTTT CTATTTCCCTC TAAATTAATG CATCACATTC  
 76451 ATTAACAAAG TTTGATAAAT GACTATAGTC TATAATAAAA TATTTTTGTT  
 76501 TACAAACATA TTTAAACACC TGCTATTAAG TATAGGCATT ATCAGATCTT  
 76551 AAAATACAAA GATT'TAAAAA ATTACCCTGT GGTCAATGGAG CTCACAATCC  
 76601 ACTGCAAAAA TAATGTTTGT GATAAGAAAT TTGAAAGTTG AAGGTAATAG  
 76651 AAAATTTTAC CTTTATTTTT CAAAATGTAC CATTGCTTTC TAAGTCACTA  
 76701 CTTCTGTGTA AATATGGAAT TGTTTTTCCT TAAGATATAC CAAATATAGT  
 76751 TGGATAACGC ATGTATTAAA ATTCTGTGAG CACTAAGTTG TTTTTTAGAC  
 76801 ATAGTGATAG GCAAACATAG TTATATTGAA TGAAAAATTA GAATCAAATT  
 76851 TATTAAACAC TGTGTACTGA TTGATACCAC ATGCCATATG CTTGTATAGC  
 76901 AATACAAGGT TTGGAATTTA TAATGGTAAA CAAAATAGAT ACGGTCTTTG  
 76951 TCTCCATAGA ACTTTTAGTC TAGTGGGAGA GCAGAAGGTA AAGGAATGTA  
 77001 TGTGATCATT GGTGAAGCTG AACATGTATA CCCAACAGT TATAAGTTCC  
 77051 AAGATGGACA ATAATGGGTG CCATAGGGAA GGAGGGTACC AAGGAACCTA  
 77101 CTGGAGGTTA CATAGGGAAG ATTATTCCAA GGTAGTAATA TTTAAGTGAA  
 77151 TATCCAAGGA ATAATTGTCA ATCACTTTAT AAGTACTGAG GGAGGAGTAT  
 77201 TTCAAAAGAG CTTTGAGGCG GAAAATAAAT TAGTTCCTTT ATGGAACATA  
 77251 TGTAAGGAAA ATACTAAGCA AACATGTAAT AAGAAGAACA CGGTTGATGA  
 77301 GTTAAGAAGT GACAAGATTA CTGAAGGATT GTAGGCCATA TTTAGAAGTT  
 77351 GGATTTTTTA TCTATTCTTA TTAAAGTGAG AAGTTATTGA AAGGTCTTAA  
 77401 GTGGGGGAGT GATGATGAAG TTTGCCTTTT AAAAAAGATT TTTCTAGCTA  
 77451 TTGTTTATAG AATGGTTTGA AGATGAATAA GTCCAATAGC TATACTTGCT  
 77501 GTAAAGGTTA TGTTGGTAGC TTGAACTGGG GCAGTGGTGA CACAGAGGAT  
 77551 GGGAGATGGA AAATGACGAG TGAACAAACA CATACCTGAA AATTTAAGTT  
 77601 TAAAAATAGA CCTCTCCATT AATTCAGATT GCTGATATTC ATTCCGGTTAG  
 77651 CCATTCTTTA CTGAACTTTA TGATGCCCCA TATACTGAAT TAAATACTTA  
 77701 CAAGCACTAA AAAAGAAATT GTTAGGGAAC AGTAAATGC ATTTCCCTCA  
 77751 TTTCACAATA TTATTAATAT TATGGCTTTG CTAATCTTTA TTGGTGAATG  
 77801 CAGTCATAAT TGAAGGTAAC TGATACTTCC AAGGACTACT TTTGACCTAG  
 77851 GATTACTATC TTTTAAAAA TTTAGTATTA AAGAAGTCAA ACACAATTTA  
 77901 TTAATCTGG ATATAATAAA AATTCTGAAA TACTTTAATA CTTTGTGCTT  
 77951 TTCTATTTGT GAAAGTTAAT TATTAGGAAC GAGCTAGCAA ATGCTACTTC  
 78001 TTTTTCAAAA AGCTAATGGC CAATCACAGC AAAAAATTAA AGCACTAAGA

Fig. 2 (Forts. 43)

78051 AATACCTACA CATATTCTTC TATTGCCCAT TTATATGACT TCCATAATAG  
 78101 TTGATTAAAG GATACCGGAT TCCTTTATTG TTGAATAAA ACCTCCTACA  
 78151 TGAAAACCTT GATTTAGGTT TAGAAGTTGG TAATGTTTTG GCATGCAAAA  
 78201 CCAGTTAATG TTCTCATCAT TACTTTTTAA AACAATGTTA AGAGATGAAT  
 78251 TCTAGGGATT ATAAAAAAA AAAAGCTGTA TGTGTTTCTT CCTATAAAAT  
 78301 TTTTCAGCAT GATTGCCTCA GTAGAAAAAT TAAGGGACTT ATTGATATAT  
 78351 ATGTATATGA AGGTGAGGAT ACACATATAC ACACACACAT ATATATGTAG  
 78401 GTAAATACAT ATATTACATG TCTATCAATC CATACATACT CATTTATTAT  
 78451 ACGTTTTGAA AGCAACCAGT TATAGTTTTG TTGCCATGGA TCATTTTTAC  
 78501 TATTCAGTAA ATCAGTCAAT TGAAGAGGCT TGATTTTATG GTATTAGTTT  
 78551 TTTGGAAACT GTCAGCTTTA TAGTAAATTT TGACATCTTA CAACTTCCAC  
 78601 TGAGATTTTT TTGCTTGACT AATCTGCCTT GATGCCAATA AGTATATTA  
 78651 CGGAAATGGA CTAAAAGCAA ATGTGACTTG AAGCACAATT TTGTAAATTT  
 78701 TCTTAGTGTC TCAGTAATAC TTAATACTAG TGCATTTTAG GTAGGAAAAT  
 78751 TTTCAAGTTG TTTTATTTTA AATAACTATA AATCTTATAG TTGCTTGTAT  
 78801 AAAAGAAACA GATACCTTTA ACATGATTAA ATATCAAATG CTATTCTCTT  
 78851 CAAAATATCT TAACTAAAGA AGCACTGCCT GCTCTTAGAA GTTAAGCAAG  
 78901 GCCATACCAT ATGCTGCGTA CATGGCTTTT AACACAATGG ATATTAGAAA  
 78951 CAGCCTAAGG CTGAGCCTGG CTCCACTATT TTTCAGCTAT GTGACCATGT  
 79001 GAAAGTTACA TTTAGTAATT AAACTCATTT CAGTAGTTTG CTTTAAGAAT  
 79051 AAAATTAGGT ACTCCGGGGG CATATCAAGC ATATTGTAAA ACCTAGTTTG  
 79101 ATTATTATTT GTTATTGGTA TTACTATTAC TATTCTATAA TAAGTCATGG  
 79151 GCAGGCAGTA GGGGTACATT GGAAGAATTG CACTGTCTTA AATATGTCCT  
 79201 CTGTTTAACT CACAAACTCA GTCTACCTAG GCTTTCTTTG GAGGATCTGC  
 79251 CTTTCATTGG CTGTTTGACT TTGGCCAAGT TACTTAACTT CTTTTCACCT  
 79301 CAGTTTCCTC ATCTGTGAGA TTATGTGCTT ACATGACTTC AGGTTTTGTT  
 79351 TTGGCTCTAA TATGGTATGA TTCTATGAAA TGGAAAGTTA ATACATTTGG  
 79401 CTCTAGTAAC TGTATTTGAA GCACAAATAT TAAAAAGCAC AATTAATTCT  
 79451 CATTCTGAGT TTCCATTTAC TCTTTTAAAT TAATCATTCA GAATAAATCA  
 79501 TTTTGGAAGA GCTGCTTGAT CCAGGTATTC AGTAGAAATC ACTAGCATAG  
 79551 CATTTAATTT TAGACAAAAC TGAGAACTCA TTAAACTGCC AGGGCTATGG  
 79601 ACTTATATGA GATTCTCATT AAATCTTAAT GTAGATAACT CAGTTAATTA  
 79651 AAACAAATAT GGTTGTACTT TATTAAACTT CTAAAGTCAA AACTGCATTG  
 79701 AAATTATCTG TACAAAGCCT TGTTGACCTT TATTAGAGAA CTGCCTCTCA  
 79751 AAAGACCTAA AAGACTTATT TGTTGAGATC GAGACTCTTC ATGAGCCAAT  
 79801 GTGATACTCT CCCTCTATTG CTAGATCTTC GCATCAGAAG ACAGCATTC

Fig. 2 (Forts. 44)

79851 TCTGAAAGTG TTTCTAGTAT CAACAGTGCC ACAAGCCATT CCAGTATTGG  
 79901 CAGTGGTAAT GATGCCGACT CCAAGAAGAA GAAAAAGAAA AACTGGGTAA  
 79951 GTTACCATCC TTCATCTAAT TCAGAAGCTT ATTAATGCAT AATGTGTTAG  
 80001 GCCTTTTTCT TTGGGGCTTT AGTGATCTGC AGTAGTTTAC AAAGGGTCCC  
 80051 ATTCAAGCTA CTGAGACCTC AAATGCTGCA CTCATCACCA AAATTGGAGT  
 80101 GGCATGTACT GAAAAGCATA CATTTTAATG TTGGGACTAA ACTTGGGTTT  
 80151 GAATCACACC TATATCTAGA CCTTTTGAGG GGCCTGAATT TTCTAACCAA  
 80201 TAAAAAGACA GTTAATAGCA ACTATATTTA TTTGTGAATA TCATTTATTC  
 80251 ACAGATGTGA TCTAATTTTT CTATAGTATA ACTATACAAA CTATGTAGTA  
 80301 TAACTATAGA GTTATACTAA AGAAAAATAA GATAACATCT GTGAATAAAT  
 80351 GGCTTAAAT AGGGGTTTAT TGTGGGCATA GAGATGAAGG AAAAGTGAAA  
 80401 AAATGATGAT GATGGTGATG ATGATGGTGA TAGTGGTCTT GGAGGAAAAG  
 80451 GAGAATGGGA GTTAATAAAG GGAAAGAATA AACAAATGAAA CTCTCATTC  
 80501 ACCTTTGGAA TCGACAGGGC TTACCGTGTG AATAGTTTCA CCCTAAAAGA  
 80551 AATCAACCAC ATTAGTGTCT GCTTGATGTT TTTAACCAAG AGAATATAGC  
 80601 AGAAATATAG AAATGCACCT TAACAGAACT GTACCTTAAG TTTGCTAGTG  
 80651 ATATAATTTA TGATATTGAT CAATAGCTAA ATAGCCCAGG GGAAGATACT  
 80701 GTTACTGCGA AAAATTTAAA AACAAATGGAG TCAATGATTT CTTTTAATAC  
 80751 CAAAAAAAAA ATGTAGATTT TGAGTAAATA CAACTCTTGA TGAAATCCAG  
 80801 ACATAATTAT CAGAGGATTT TACTGGAGTG CTTTCTACAA ATAATGAAAG  
 80851 AAATATCTTT TTATCTTAAA AAATGTTTAT ACAGGTAATA TTTTAAAATA  
 80901 CTGATCAGCC TTCATTCCCT TGATTTGTAA TTCCACACTC TTTCATGTTT  
 80951 CTGCAAGGTG AACTCTAGAG GAAGTGAGGT GAA~~X~~ATAAAC CGTGGACAAT  
 81001 TTGGCATGGA ~~T~~XTATAAAAA AACCCTACCT TGGCATGAAT GCTATCCATT  
 81051 TTGGCAGTAG GCTTTTATAC CTTTAAAAAC AGATTACCTT GTATGTCTTT  
 81101 TCTTTGTGTC TTTTCATTTT AATCTCAAAT TTAAAGAGA TGTA~~A~~ACCA  
 81151 CTTTCTGAAT AGAGCTGTAG GGGATACCAA TTCTGGTTTT GAGTAGTCTG  
 81201 GGGTTGGA~~A~~A ATTTGAATAG AAAAATCACA ATTAATGAAG TGTTAGGTGA  
 81251 ATTTGATTTT ATTTTGCTTT TTAAGTTTGT ACTGTCAGCA GGACATGACT  
 81301 TGATTGTAGC GCTAAAGTGG CCATTAAAA CAAATTGCCT TGAAGAGAGA  
 81351 AGCATTGGGA ATGGAGATC

Fig. 2 (Forts. 45)

## Humane genomische Sequenz

1 GAATTCCTGG TGGAGAACAG CACATGTACA GATGGGGTGA GAACAGCATA  
 51 CGTACAGGTA GGGGTAAGCT GGTGCTATAT GAGAAAGCAT GGAATAAGTT  
 101 ATTAAGTTTG ACCTGCTTGG GAACTGAGGG GCAGGTGTGA GGGATGAAGC  
 151 AGGAGTAGGT AGGGGCTAGA TCACAAAAGA TCTATGCCAG TGTTTCTCAC  
 201 AGTGTGATTC CCAGCCCAGT AGCATGATAT CACTTGGGAT CTTGTTAGAA  
 251 ATACAAATTC TTATACATCA CCCTGGACTA GACCACCTGA ATAAGAAAAG  
 301 TTGGGCATGA GGCCACAAA TTTTAAAAA AGTCATACAG GTGATTGCAA  
 351 TGCATGCTAA AGTTTGAGAA AACTCTTTG CTGTGGTTTG AATATTTGTG  
 401 TCCTTCCAAA ATTCATGTAG AAACCATCTC CAATGTTATA GTATTAAGAG  
 451 GAGGGACCTT TGGGAGCTGA TCAGATCATG AAGTCTCCTT TCTTATAAAG  
 501 GGGATTAAAA GCCTTGCCCC TTTTACCCTT TGTCCATGTA AGGACACAGT  
 551 GTTGAAGCA GGGACTGGGT TCTCACCAGA AACAGAACCT GCCAGCCTCT  
 601 TGGTCTTGGA CTTCTCAGCC TCCACAATTG TGAGAAATAA GTTTCTGTTG  
 651 TTTATAAGTT AACCAGTCTC AGGTATTTTG TAATGGCAGC ACAAAGGGGC  
 701 TAAGAACTG TTCTATGCCC TAACAAGAAA TGTGGTCACT TTCCTGAAGG  
 751 AAATGGGGAT ATATATAAAG ATGTTATATA AGACTCGTAA TATTTATTTG  
 801 GAAGGCTTGC TCTGCAAGCA AGGTGGAAGA GCAACATGAA GGAAGCGTGG  
 851 TGGAGGTGAG AGGACTGGAG GTTAAGTTGG TAGGGAGATA CAGGAAAGAA  
 901 GCTTATGACA CTTGAGTTAA AATGTAGCAT CCTTCCTATG TGTAGGGCTC  
 951 ATAAAAATGT ATAGTCTAAG ATAGAACACA GAATACTCTA TGAATCCTGC  
 1001 CCACAAGGTG TTGGTAATCT AGATTCACTT TTTTCTCTG ATAATGCCAT  
 1051 CCATATGTAT GGAGCGTCTA CTACTGTATG CCAGAGTGAC TCTGGAATCG  
 1101 GTTTGGTTGA TCTAGACAAG ACCATAAGGA GAGTCCCTT ACTACCTCTT  
 1151 CTCCAGGGGA GGGATTCAAG TTGAACTAGT ACTTCAGAGA CTGTTTAGTA  
 1201 ATATCATGCA TGAAAGGTGA TGGTTAGGAC AGAAAAATAA ATGGATTGCA  
 1251 TCATAATTCC TCAGGTTCTC CAAATATGTG GTGGTCTCAA ACCATGTGAA  
 1301 TTGGTCTGCA CATCCTGTTT GGGTTGCGTG TCAGCAGTTG AGATCTGAGC  
 1351 CTTATTTGTA ACAGTGAAAC AGTGAGAGAC CTGCCCTTCA AGAGCTGTTT  
 1401 TTCAGCTAGG AATAGAAAAG GGCCAGGCTA GACTCCTCTT TCTGCTGGAT  
 1451 CTTGCTTCTT CTCAGCAATA GAAGTAGACC TGCCTTCCTA GCTGTAGAGA  
 1501 AAAGGTGCCC GTAGGCGGGC AGGTGAGCCT GTGGATAATC CTGGAGTAAA  
 1551 GGTTC AATAG ACCTTCAAGT CTATCCTACA GGATTTCGAG TGAGGGGAGA  
 1601 GAAAAGGAGA CGCTTCTCTG GCTGAGAGAG GAAGAGAAAA AAAAATCCCA  
 1651 GATATCTGAC AGCTATATCT TCCCATCACC ACCTTCCTCT AAACCCATGC  
 1701 CTCTCTGTTT AGTAGGACAT AAAATGAAGA GTGACCCACC CCCCACCCCC

Fig. 3

1751 AGCCCATCCC CCGTTTGTAG GTGTGCTTTC AATGAAAATA AGTCGGTGTT  
 1801 CATGGACGGA AACTAGAGCA GCTGAAAATA GATGCAAGAC TTGTTGAGCA  
 1851 TACAAATCAT TTCCCCCTTA GTCTCCAAGG GAGGAAAAAA AATCCCTCTT  
 1901 ACTCTCCTTG CAGCCTGTGT TCTGCATTCT GGAGAGGAAG CTGAGGCTGG  
 1951 TCCTCAGGCG CTCCTCCCGC CGTCCCGCA GGAAACTTTT CTCGCAGGGC  
 2001 CCGCTCCGTC CATCCCGCGC GGTCCAAGA CCGTGGGCCT CCCGTGGGCT  
 2051 CCTCTCCTGG GCAAGGGCCC AGACCCCGCG ACGCGCCTGT CTCTTTAAAT  
 2101 TCCAGCTGCG CGGCTGGGAA ACAGCGCCAC TCGCCGCCCA GGCCGGCTGG  
 2151 AGGCTGAAGA GCGAGCTCGC GCTTTCGCTC CCGGCTGCGC GCCGCGGAGA  
 2201 GCTGGGCTCG GCGCGCGGGC TGCTAGGTGG CGGCGGCGCG GGGCGGGGAG  
 2251 GCGCGGCCCC GCGGAGGAGG GAAGAAAGAG CGAGCCGGGC CGGGAGAGGC  
 2301 GCCGCGCCCC GTCCCGCGCC CGGTCCCGCA CCCGCTCTCA GCGGCCCAAG  
 2351 CAGTTTCTTT CTGGGTGACA AGAATGTGCC TCGGTTGGTT TTTCTTTT  
 2401 TTCTCCATCT CCTTAAGACG ATTTCCATAG TAACCTGATC AAGTGGCTCA  
 2451 AAATCGCAAA CCTGAGGATT TCCGCGGCC GCGGCAAGA CCTCGGCCAG  
 2501 GTAACGCTGC GATCTCCTCC TCTTCCATTG CAAACCGCTG CGCTCCTTGC  
 2551 AAAGTTCCTT TTGTGGAAAA TCGCCCAGCC CAAGGGAGCC CGGGGTATTT  
 2601 GCAACAGCGT GTTCATTTCC AGGTGCCTGT CACGGGTCTC CTCCCTGCTG  
 2651 CTTCTCCAGG ACCCATGATG AGATTATTTT TAAAAATTGT TTTTGGTCGT  
 2701 CTCCCCCGCC CCCTCCCCTT CTTTATTTTT TTCCTCTTCG CTGCACTCTT  
 2751 CTCGGCTTTT CCCCTGACAC TACTGATGGG GGTGCGGGGG GACGTCGGGG  
 2801 ATGGGGGTGG CCAGCGCGGT CCTGGGAGTG GCGGGTTCGG ATGGGCTGGC  
 2851 TGCGGTGGGC CACTTTGGGC ATCTCGGCGT GGCCTGCGCC GGGGTCACGG  
 2901 GGAGGGCTGT CAGCGCCAGG GCGGCGGAAC CCGAGGTCTC CAGACGAGTG  
 2951 AGGGAGGGAT GCAGGCTTGG GGGTGATGGA GCGCTTGGCT GGTGGCTGGT  
 3001 GAGCGTCCAT ACATCATAGC TCTCCTTCCC ACTCCCCCGC CCCTCTTCGG  
 3051 GATTCTCTCT TTCTCTTTCC CCGTCCTCAT TTCTTTCTTC CTTTACTCAC  
 3101 CACTCGCTTC ATTCTCTTCC TTCCATTTCC TCTTTTTTTC TCCCCTCATT  
 3151 TCCTTTTTTT CTTTCCCTT TAAAGAAAG GGGAATCGTT TGTAAACCCTT  
 3201 TCGTTCTACC AACGTGGAAT AGCTGTGAAA CCTGCAGCGT GGTACCTCA  
 3251 GCCTGGTCGT TTTCAGACCC GTCCTCATCC ATCAACATAT TTGTTTCCCG  
 3301 AGTCTATTGA TCTCCCTGAA TTCTACAGAA ATGCATTCTA AGCTAGGCGC  
 3351 CTGTATGTCA GAATCAGTTC TGCAGGTAGC TTCCGTGCTC CAAGTATGAC  
 3401 ATGTATTGTA AGGGCTGCAT CTGTTTTAAA CCCACATAAG CCATGGGTAT  
 3451 AAATAAATGT AGCTTTGAAA AAAAATCTGG CCTTATTCTA GATAAACTTC

Fig. 3 (Forts. 1)

3501 CCTCTTAAAT TACTGATATA CTCTTCTCCC TCTTTGACAT TTAATTTTAG  
 3551 GAAAGTTGGG AGACAGGTTT TTGTCCTCCA GTTTTAAAGG AGCAGGCAAC  
 3601 TTCTATTATC TTAATTTTCT CGTCTTTGAA CATCACTCAC GTTGCACATA  
 3651 CCCAGTCAGT GGAACGAGTG GGTGATAATT AA

Fig. 3 (Forts. 2)

## Humane genomische Sequenz

1 CCTGCATTAT TGTTTTTATC TGACTTCCAA TTTTGGTGT CCCTGGGTGG  
 51 GTGGGTTTTCT CTGACACATT TACAAGATGC TTTTGGCAGG TTGGCTGGAA  
 101 TTTGAAGGCA CATTTAATTG TAGGTGCAAT AAAATATTCA TTTTCTCTTG  
 151 TTCTTGGTTT GAGATGTCAT GCCCTTTTGG TCACTTATAT TTTGGTGTGA  
 201 CTGTGTGTGT GTGTGTATGT GTTTGTGTGA AGGATTTAAC AAAGTCTGTT  
 251 CTAAGTGTCA TGTGATTTGA AGTTAAAAGG TATGTTAGTG ACAAGCCACA  
 301 AATTTCTCTT ATTTATAGTA CATTGATCCT GAAACCATT TTTCCCTTGT  
 351 GATTTCTTCT GTGCATGGAT CATTTAACGA AAGGTTGGCA ATGATGAGCT  
 401 ATTTTTTTAT AATAGGAAAA AAATTCCTCA AGTTTACTTA CCAAGTCATA  
 451 TTTTATACA GAGGGATTAG CAAATATTTT TGATCTAATA TTTTAATAGA  
 501 CTGAATTGCT GACCACTGCT AATTACCAAG AATATATTTT CTTAATTCTG  
 551 AAATTGCTGT ACCTCTCAAG TTGTCTGGAG GACTCCAAGT GACCCAACCT  
 601 GTAACATCATG GCAACAGGAA GTGGTTGTTT TGGGTGCAAG CTGAAGTGTG  
 651 CACATGGACC CGTACTTTGT TAGCACTCGG GGACTTGATA TGGAAAGAAT  
 701 TAATGTACTG GCTTTTTTGT ATAGATGAAT GTTAACCTTC TGACATTAGT  
 751 CAGAACTACA TCTCCCAAGC CTTGTTTTGC AGTGTCTGTC CCTTTGCTCT  
 801 TCACTTACAG TAAGTCCTTA CTTAACTGAC TTGATAGGTT CTTGGAAACT  
 851 GCAACTTTAA GCAAAAGGAA GTATAATGAA ACACCTTTAT CACAGGCTAA  
 901 TTGGTAGAAA CAAGACTTAA GTTCCCATGG CATATTTCTG GTCACAAAAA  
 951 CATTTCCAAA CTTCTCAAAA CACTTCAATA TTAAGCATTC AAATACATGT  
 1001 AAACATATGTA TATATGTAAG AAAGGTTACT ATAAACCAGA TCAATATTTA  
 1051 CCCAATTATT TAAGTTCAGG GTCTTAGGTG GCTGGAGCCT ATCCGAGTAG  
 1101 CTCAGGGCAC AAGGCGGGAA CCAGCCCTAG ACAGGACACC ATCCTGTTGC  
 1151 AGGGCACGTT CACACATGCC CACACGCAGG CTGGGACCAT TTACATGTGC  
 1201 CAATTCACCT ACCATGCACA TCTTTGAGAC GTGGCAGGAA GCAAGAGTAC  
 1251 CTGGAGAAAA TCCATACAGA TATGGGGAGA ATGTACAAAC TCCACCCAGA  
 1301 CAGTGGACCC AGCCAGGAAT CAACATTTGG GCAACATTAT AATGAAACGA  
 1351 AGTTGAATGA AATGATGTCG TTCCACGACC TGCTGTACTT GAGGGGTGTT  
 1401 ATAAAATTCT CAGAAGACAG AGGTTTAATG CTATCTTTTT AATAGAAAAA  
 1451 AACTTATAGA GAAGTGTGCA CATGTGACTT TGTGTGTAGC AGGAATCATT  
 1501 AGGATGAGAA TCAGACGTAA GAGGTGGTGC CAACATGAGG AATGTTGAGA  
 1551 TTCAGGGAGC TGTGGATGGA AGTAGAAGCC AGAAGGCCAG GGTTAGGTTT  
 1601 CTAATCTTCTA CTGTTTCAGT TATTGCAGTG TTGGCCTGTT TATTCACAGA  
 1651 TGTCACCTAG CTTTGTTTTC TCAAGAAGAA AAATGAGCAT AATCTTTCTT  
 1701 GTTATGAATT CTAAACACA CAGGACATAA CCACAGACAC AGAGGTGCAC

Fig. 4

1751 ATATGTAGCA GTAATGGATA CTAAATGATA CACTCGGAGG AAACAGAAAA  
 1801 GACTTCTGAA TAGAGACTGG AGATACTTCC TTGGACCATT GATGAATGGG  
 1851 CAATGATGCA TTTTGTCTT CCATTGAGAA GGCTAATATA TTGCTCTCTA  
 1901 TGTTCTATGG ATAAAGGCAG TATATGCTCA AGGATGAATC ACATAATATG  
 1951 CATAATAAAT CCAGCAAGCA TTACCCTTTT ACTTATGTGA CTGCAAGTAG  
 2001 GAATACATTT CCCCCACTCT AACCATGTAA GATTTCTTTC CCTTCTCCCA  
 2051 TTTTGTAAGC AAAAGTAAGT TCCTGAAAGG TTAAATGGAC CTCAGGATGG  
 2101 GAAAAATCCC CAGAGCTATC TTTCTGCACA GACTTCATTT TTTCTCCCAA  
 2151 GTCTGACTGT CAACTGCGAT ATCTGATATG AGGCTCTGGT GCTGATGTTT  
 2201 CCATAGGTCA TCATCCTTCG GTGTCCCAGA TGAAGTCTCA GGTCGAACAT  
 2251 TGCAATAGCA CAGATTCTGA ATTTAATGCA TCATTAAAGT TGGTTATGTA  
 2301 ACCCAATGGC CTTGTAAAC TCCAGATTTT TAAAATTATA TGTATTTACT  
 2351 ATTCTCTTAT TTTAGAATGA TCTCACAATG TTCACAAGAA ATAAGCCCAG  
 2401 TCCCTGCAAA GACTTTAAAA GCTGCTTGTT CACATCATTG GATTGTACAA  
 2451 CGCTTGATCA ATGACACTTT TTGCTAATCT ATGCAACATT TTTGTAACAA  
 2501 TTGTGCACAT TTAACTACT TCAGATAATC AGGACCTAGA GACTTCAAGA  
 2551 TCTGGAAGCA TTGCTGGTGA CATAGAGCAA AAACCTTCTT GAGAATAGGA  
 2601 AGTCAGTGTT TTGACAAGTG ATTTATAACA GTTCAGGTAT AGCCAGGAAG  
 2651 GTTTGAAACA AACCTTAAGT ATTATTTCTT TCATCTTGAT TAGTATATAT  
 2701 TTATATGTGA TCTATTTATG TATATTAATA GATTTTGGG TCTTATAGCC  
 2751 AGCTTTCATT TTTCTCTATT GAAAAAGATC TAAGTCCCCA TCCTTCCTTG  
 2801 GTGGCTTTTG GTAGGTTTGT AGACAAAACA TTGAAGAATC AATGGTACCT  
 2851 TTTATACATT AATACTGCCA ATATGACCAT AAAATCATAT TTTTGGGAA  
 2901 TTTATFCCCC CGATCAAAAG AAGCATTTGT TATTGAACAC AGTCTTATGC  
 2951 TACCTTATTA AGATGTATCA AACACCCTGA TTGATCAAAA ACACCTCAGT  
 3001 CCATTTTAAG GCAGTATTGC CCAGCAATTA AAGATGTAGC TTCTGGAGGA  
 3051 GTCTTTCTGA GTTTGAATTC AGTACTCTTC CACGTACTAT ATAGGTGATC  
 3101 TTGGGTAAAC TTCTTGAGTC TCAGTATCCC CATCTGTAAA ATTGTTGTAG  
 3151 AGAAGAATTT TTGTGATGAT TAGGTGAGAG AATATATTAA TGTAATATTT  
 3201 AGGAGAGCAA CCAGCATGTA GCATATATTC ATTACATATC AATTTCTATA  
 3251 TTATTGATGT TCATACTGCT GATGTTGAAA TGCACAGGAA GGCCACAGTT  
 3301 ATTTTCTGTT TAGATTGATT TTTCTTTTAA AGTCTGAACA TAACTGTAA  
 3351 TACTGTGCTT ATTTATGTAG GAACTGTGAT CTCGTCTCCT CCTTTTCCCA  
 3401 TCTCCCCCTC TCTACCTTAG TTTTTCCTTA TAGTCTCAAG CTGAAAACAA  
 3451 TGACCAGGTG CCTAAGAGAT AAGAATACTC TTTCTTTTGA ACTCATGGCA

Fig. 4 (Forts. 1)



3501 TTAGCAGTGA CCTGGATGAG ATTGGAGGCT ATTATTCTAA GTGAAATAGC  
3551 TCAGGAATGG AAAACCAAGC ATTGTATGTT CTTACTTATA AGTGGGAGCT  
3601 AAGCTATGAG GATACAAAGG CATAAGAATG ACACAACAGA CTTTGGAGAC  
3651 TTGGGGGAAAG GGTGGGAAGG GGGTGAGGGA TAAAAGACTA CAAATAGGGT  
3701 GCAGTGTATA CTGCTTGGGT GGTGGGTGCA CCAAAATCTC ACAAATCACC  
3751 ACCAAAGAAC TTACTCATGT AACCAAACAC CACCTGTTCC CCAGTAACCT  
3801 ATGGATATAA AAAAATTAAA AAAAAGAAAA AAAGAAAACT CTTTTTTGCA  
3851 GGGGGCAGGT AAAGGGTAAG AGGGCATCCC ATTTTGTAGT TTCTAGAAAA  
3901 GCTT

Fig. 4 (Forts. 2)

## Humane genomische Sequenz

1 CTGCAGGAAG CAGCAGCAAG GTCCAGGGAG CCTCTAATTT AAATAGGAGA  
 51 AGTCAGAGCT TTAACAGCAT TGACAAAAAC AAGCCTCCAA ATTATGCAAA  
 101 TGGAAACGAA AAAGGTAAGT GTTTGTTACA TCATTATGAC ACAAGTCCAA  
 151 CATGAGTCTT GTGAATTGCA TGCTAAATCT AATATTTGAG CAGCGTAACA  
 201 ACTTTGGGCC TAGAGATGTT ATCAGTGGAG TTTCTTTATG TTTCCCTAACT  
 251 GTCCCCTCCT GACTGCCAGC TTTCTTATCT GAAGAACATT TTAAACAAAT  
 301 AAACTCATTC ATTTTAAAGT AGTTAGTTAT ATATGCAAGT ACAAATACTG  
 351 TTTCTCAAAA ACAGGTCCTT CCAAATGCAT GTAAATCACA TTTTCTTATG  
 401 TCTTTTATG TTTTGTAAAA TGTATCCTGA AATCATAAAG CCATATTGAA  
 451 TTTATCTGAA TCCTTAACTT CAGTTAAGGT AAGAGCCATA AGTGTTTTTG  
 501 ACAATTAAGG TTGGAGCATC AAAATTTGAA ACATAATTAC AGTAGGTTTT  
 551 TATCTTTGCA AGCAGCAGAT CCCAGAGATA TTATGACCTC AGTTTTCCCC  
 601 AAAAGACAAA TTATTCATAT TTGTTTGTGTT TTCTTGAATT AGTGCATAAT  
 651 ATAAATATCA AATCACAAAA TCAAGGACAT TAAATGAAAG TGTCTGTAA  
 701 AGGCATATTA TAAATGAATC ATAAGCCACA CAGTTCTCTG TGATGTACGA  
 751 AGTGGGCATT TAAAGAGGTG CTGATTTGAT GCTTGTCACT GAGTAGCAGA  
 801 GAGGACGGGG ATGAGTATGT GTAGTTTACA CCTCAATCAT GAGGAAGTGA  
 851 AGAACTGTG CTGTTATAAG TAGTATGGCT GTGTGAGGAA CTAGGGTGTT  
 901 CTGCTGGATT TTGAGGAAGT ATTTTCAAAT CAATAGAACT TCAAACTTTT  
 951 CTTCAGAGTG TTGGGCTCTA CATGGAAAAA CACATGAAAT TAAAAAGTGG  
 1001 CACAAATGTT TAGTTAGTAG AACATCTGGC TAATTGGGAT CAAATAATTC  
 1051 AACCATGTGG GAACGTTTTT GCTCAAAATA GATAATTGTG AATTGTTTCA  
 1101 TATAGGCAAA TGATTAGACA ACTTCCTCTT CCTCAAATGT GAACGGACAG  
 1151 ATGTGATCTA GAAGCAAGAC ACTCTTTTGT GTAAATATTC CCTTTGGCCT  
 1201 AAAGCAAAAG TGGACAGACT TTAAACACCT GAGAGCAGAG CAGTGTGTGT  
 1251 TAAGATTGCA ATATCTTAAG CTCTTGAGTT AAATGGAAAA TGAAAAACAA  
 1301 AAGTGATATAT TTGGAAGTTA GGAATGTTTT CTTTAAAAATA TAAAATAAAA  
 1351 TTTTAGATTT AAGATCACAA GAAATATTAC TGAAGACTTA TACTCTTCCT  
 1401 GGGGCTAAGG GAGGTGACAG TCGCTCATCA GAAAAAAAAA AATGCCCTCA  
 1451 TTTCCCTAACT TTTCTAAAAA ATATAATACA AGTTCAGGCT AATACTTCCT  
 1501 GTATATGTGG GAAATTTCTA GGGGAAGCTA ACAGGCTTAG AAATAAAGAT  
 1551 GTGTAAATA GACTACCAA GTGTCCAATT AAGCAACACG ATACCACCGT  
 1601 TATTGATATT CTAGCAAGAA ATTACTAGCA ATGTTTGTA AATAGACTTAG  
 1651 AAATGCATTT GATGAATTAA CACTTTTATA TCTTAATTTA TCTGAATTTT  
 1701 TCTGTAATGT GAAAATGTTT TATTTAACTT ATTTCTGGCA TCTATTAGTA

Fig. 5

1751 AAATTCTGAT GATATACAAG CATTAATATT TTTCCATGGC CACTCAATTC  
1801 ATACATACCT TCCCTATCTA TGCTTAGAAG GCAGTGCAAA ATTAGATAGT  
1851 AGCAATATTG ATTATAACCA CAAGGTGGAG ACAGATGTCA TGTAATATGC  
1901 AGTCTGCTCA TATAAAGCAC ATTTTCTTAG ACAAGAGTTT TCATACGATA  
1951 TAATAAAGAC ATCTGGAATT TGTCTGTAT GCAATATGAA ATTTGCTATT  
2001 AAACGTGGAG TTAAAACTTT ATGTCAATAG ATCCAATAAC AATGTCATA  
2051 AATTAATCAT TATGTCATGC TGTATTTCCA AAATACTATC TTAAATTATA  
2101 AGAGCAAACG AGGTAATAA

Fig. 5 (Forts.)

## Humane genomische Sequenz

1 GTACATTTTT TAATAAAGAT GTTTGTTTTA ACTTTTTGAA TATGAAGATT  
 51 TCTAGTCTA GAATAATGTT TATAAAAATA TACAAATCCA TCTGGTGATG  
 101 AGTTGACCTC TATCACAAC TTTTAAACT TACTGTATTA TATTGATAGA  
 151 GCAAGGTGAG AGTTAAGAAC TTTTAAACT TACTGTATTA TATTGATAGA  
 201 ACTCAGAAAG TACTAAGTGT AATATTATTA TTCTAATTGC TTTTCCCTTT  
 251 TAGTTATTAA AAATAAGAAT ACTTAAATTA ATAACAAGAT CTTTACTGG  
 301 CAGGATTAAC CAAATTATCT GTAATGTGTT CCTCGAATGC TTTTAAGTGG  
 351 AAATATACTT TATACATTCT TTAACAAC TCAGAGGATG AGTTACATAA  
 401 ATCAGTTCAG GAATCTATAG AATCTGTAAT ACATAGTAAA GGTATTATCA  
 451 CAATTAATAAC AATTTCACTT CTATATTAAA AAAACAAATT GTTGAAAGTA  
 501 CAGTGGCTTT TCATATGTAT GATTTGTAAA ACAAATTAGC TTTTAAAG  
 551 TGATGTGACG CTTAATGAGA AGAAATCAGT AGAGAATTAC AAAGTGCCT  
 601 TCAAAAGATA CATCTAATAT CATTTTAATA ATGAAATTG AAAAAATAGT  
 651 GTGCTCGTTT TACAGTCTCA TTAAATGAAT TAAAATATCA GCACACATTG  
 701 TAGTAGGTTA TCATTGGCAG AGAAGGCTGA AATAGAAACG TTACAATGGG  
 751 ATGCACTGCC ATCTGAACAT TATGTCGAAG TGAACGCGG AACATATTT  
 801 CTCAGAACAA GTGGTAAAAT GAAAACAGCA TCATTTGTAA AGCATTTCTT  
 851 TTGAGAGTGC TTCAGTTTCT TCTCCTGATG ACCTGCCATT CAGAACTGA  
 901 CAATGAATAA TACACTCTGA CACCAGCATT TGTCAATTG CCCAGAACCA  
 951 TATGAGAGTA CTCTAGACAG ATATATGTTT CGAAGTAAAC CGAATACCTG  
 1001 TTAAGTGTAA ATCAAATCTT GTAGAAACCA TGCCATGGTT CCTTTGGACA  
 1051 TATACTTTGC ATGCCTGAAG CAAGTTACCT TAAGAAATCA TTCTTTTGT  
 1101 TTACAAAAC TGTATTAAAA AATTAAAAAT GCAAAAAGC TTAATATTAT  
 1151 TAGGAATTTA TCCATAGCTT TATTTGGAAT CCAGTTTCTT TATTATGATC  
 1201 TATAAACATG CATCATTTGA TGGAGTTCCT TAGTGGAGAG GTGTTTTTCC  
 1251 ATGTTGCTAA GAAACATGCC CCAGCACCAG AAGGGATACT ACCTACCATC  
 1301 TTTTGGCCAT TTCTACCGT GATTCTTACA TTGTACCTGT TACTCACTG  
 1351 AACAGGCTT CTTCTCTTT GTCTAGATTC TAATCAGGTG TCTTCTGGTG  
 1401 TGGAAGCTTT GGCTTTTATT TACACACAAC ACAGAATTAA TAAGATAGAT  
 1451 GCCAAGGATT TAGCAACATT TTAATTCAAC ATTATACAGG TATCAGAGTT  
 1501 AATGAGAATT ATGCATTAGT CTTTAAATTT GGGCAGCTTA TTCAGCTAAA  
 1551 ACATAGATGT CTAGCTCTTA AACACTTTGT TTTTAAATT ACTCTGAAAT  
 1601 TACAATAAAG TCAAGAAGT GAACTGTTTT CTTTCAAGC CAGTGCAAAT  
 1651 GTGCTTTAGT TATTATTTTA CTGGTGATCT AATTATGCAT TTTAATGCTT

Fig. 6

60/124

1701 TATTACTTAA TACTTATATA AGCCTAAAAT ACGTTGTTAA TGTCATAATT  
1751 TCAGGGATTT TAGTATTCTT TCCATGAGTT ACCATAACTA GGTGCATATG  
1801 TGTAAATATA CGTATATATC TATATCTATA TATTTATATC TATGTATATA  
1851 TCAATTTATA AGACTAAATA GACTTGGCCA TATGTGTTGT TGGTTTATGC  
1901 ATACATGCAC AAATATTGAG GTGTCCACAA AGTATATATG CCTGTACATA  
1951 AATTACATAC TGGCTGGTGA GTGAATGTAA GCTTCTCTAA ATTGTACAAC  
2001 TCTCCACAGA GTGGCACTCT AATATTGCAA AGGTACAATA TAAGCATGTG  
2051 CAGAATGAAC AGCTCTTCTA GGATCCCTAT AAAACTCCAC CCCATGTTTC  
2101 TGT

Fig. 6 (Forts.)

## Humane genomische Sequenz

```

1  AAGCTTCATC CCAGAGGGGC ACTTGCCAGA TGCCTGCTAG AGCTCTCCTG
51  TATGAGGAGT CTATCAACAC CTGCTGGGAG GTGTCTCCTC GTCAGGAGGC
101  ACGGGGGTCA GGGACCCACT TGAGGAGGCT GTCTGTCCCT TAGCGGAGCT
151  AGAACACTGT GCTCGGAGAT CCGCTGCTCT CTTCAGAGCT GGCAGGCAAG
201  AGTGTTTTAG TCTGCTGAGC CTGCGCCAC AGCCGCCCCCT TCCCCCAGGT
251  GCTCTGTCCC AGGGAGATGA GAGTTTTATC TGTAAGCCCC TGAAGGGGC
301  TGCTACCTTT CTTTCAGATA TGCCCCGCC AGAGAGGAGG AATCTAGAGA
351  GGCAGTCTGG CTACAGCAGC TTTGCCAAGC TGCAGTGGGC TCTGCCCAGT
401  CCAAAATTCC CAGCGGGTTT GTTTACATTG TGAGGGGAAA AGCACCTACT
451  CAAGCCTCAG TTATGGCAGT TGCCCCCTCC CCCACCAAGC TCCAGGGTCC
501  CAGGTGTCCT TCAGACTGCT GTGCTGGCAA TGAGAATTTC AAGCCAGTGG
551  ATCTTAGCTT GCTGGGCTCC ACAGGGGTGG GATCCACTGA GCTAGACCAC
601  TTAGCTCCCT GGCTTCAGCC CCCTTTCCAG GTGAGTGGAT GGTCTGTCT
651  CACTGGCATT CCAGGTGCTA CTGGGGTATG AAAAAAAAAA CTCCTGCAGC
701  TAGCTTGGTG TCTGCCCAGT TTTGTGCTTG AAACCTCAGGC CCTTGGTGGT
751  GTGGACACCC AATGGAATCT CCTGGTGTGC ATGTTGTGAA GACTGTGGGA
801  AAAGCATAGT ATCTGGGCTG GATAGCTCCG TCCTTCAAGG CACAGTCCCT
851  CATGACTTCC CTTGGCTAGG GGAGGGAGTT CCCCACCCTT TTGCACTTCC
901  CAGGTGAGGC AACACCCAC CCTGCTTCTG CTCACCCTCT GTGGGCTGCA
951  CCCACTGTCT AATCAGTCAC TGTGAGATGA GCCTGGTACC TCAGTTGGAA
1001  ATGCAGAAAT CACCTGCCTT CTGTGTTGAT CTCACTGGGA GCAGCAGACT
1051  GGAGCTGTTC CTATTCAGCC ATCTTTCTCA GGTCATAATC ATAGATTTTT
1101  AATTGATCCC AGCAACATGG ATTAGTAAAC AGCATATTTT CAAGTGATTT
1151  TTTTTTATTT TAAGGTCAA TCTACAAAAT ATTATAGTGT TATCACCCT
1201  TAAAATTATT ACTGGTGATA CTATGTTTGT CTCTATTCAC ATTTTATTGC
1251  TAGAAAGAAT TATAATTTGT AGATAATAAT AGTTATTTGA AATGTATTAC
1301  ATATCCTTTT ACTTTTAAGA AGAGGTGACT TAATTATCTA GGTATACAAT
1351  TATTTTGAGG ATACTAAATG TCATGAATAG CAAATTTATC ATATTGCTTT
1401  CCTAGGTGAA GACCCTGAAA CAAGAAGAAT GAGAACAGTT AAAACATAG
1451  CAGACTTGAG GCAGAATTTA GAAGAGACTA TGTCCAGTCT TCGTGGGACT
1501  CAGATAAGCC ACAGGTTTTT TTCAATTTTG CATATATTTG AGCCAATAAA
1551  GAAAAATAA TTACAAACAA ACATTTAACT TTTCTTATAA TGACAGAGAT
1601  GGGATTTTCA TTTCCCTTA CTATTTTCTC CCTTGTTTTA TATCAAATTG
1651  ATTGGTAATT ATCCTTAAAC TGAGAATTCA CAGTATATAC CTATTTATCT
1701  TTTATCTCTA TCTCTATCTG CTATTTATGT CTTTTTCAGT ATAATTCCA

```

Fig. 7

1751 GTACTGCAAC TACCACCATC ACTGTTAAGT GGATTTGTAA TACCTGTCCT  
 1801 AGAAAACAGT GGCACAAGTT GCACTTGAAA TGCATCTGGG CAGGGTAGTA  
 1851 GGGAGACATT CAAACATAAT TGTAAGTTAAC TTTCAGAATA GGTCTGGGAA  
 1901 GGTTACAGTG AGTTAAGGAT TTGTTGAAAA TGTAACAAAC TATGTTGTTT  
 1951 TACCCAAGGT GTACTGATGG CCTTTCTTTT GAAAACAAAC GAAAAGCTAT  
 2001 AAAATGTATG CCCCTTTCCA CAATTTGACC TCAAAATGAA TATAGAGTTT  
 2051 AGCTTTCGGG AAGATGACGT GTTTATAAGA GATGACCCCTC AACTCCAGCC  
 2101 TTTTCTGTCT TCATGCATTC TAGATTATGG CCCTAAGTGA ACCAGAGTAT  
 2151 AGTTATTTCT CCATTTTATT TGACAGCACC CTGGAGACAA CATTTGACAG  
 2201 CACTGTGACA ACAGAAGTTA ATGGAAGGAC CATACCCAAC TTGACAAGTC  
 2251 GACCCACCCC CATGACCTGG AGGTTGGGCC AGGCATGTCC GCGACTTCAG  
 2301 GCGGGAGATG CTCCCTCCCT GGGTGCTGGC TATCCTCGCA GTGGTACCAG  
 2351 TCGATTCATC CACACAGACC CCTCGAGGTT CATGTATACC ACGCCTCTCC  
 2401 GTCGAGCTGC TGTCTCTAGG CTGGGAAACA TGTCACAGAT TGACATGAGT  
 2451 GAGAAAGCAA GCAGTGACCT GGACATGTCT TCTGAGGTCG ATGTGGGTGG  
 2501 ATATATGAGT GATGGTGATA TCCTTGGGAA AAGTCTCAGG ACTGATGACA  
 2551 TCAACAGTGG GTAAGTAACC CTGTTCTCCG TCAGCATTGT GTGAAGAGGG  
 2601 GAGGTGGTCT ACTATAATGC ATTCACTATA AACAAATGTG TAAGTTTGCC  
 2651 CAGAAAGTCA TGAGAACATA TGAGATATCT GAGGTTATTC AGAGTGTGTA  
 2701 AGGGCCCTTC CTCTGCTCAT TCATGGAGAG TAAAGAATCC AAGATTTCTA  
 2751 TAAATTCATT ATAAGCCGCT AAGTTTTTCT GTTGTTGAGA GAAACACATG  
 2801 TGGCTTCTGT TTTTCAGAGT GATTTTCACA TGCTTCTTAA GTAACAGATT  
 2851 TTGTAGTTAA GGACGTGGGA AGGAGACAGG AGGAGTTTTG CTGATTTGCT  
 2901 TGATTTTTTT TTTCTTTTTT AGCTTGTTAG AAGCGGCCTG TAACTGCTTT  
 2951 GAGAAACAAA TATTTTCTTA CTGTCTTCAA TTATGCATCC CCAATTTAAC  
 3001 TTGAGGGAAA AATCACTTTG GAGTTGAAAG TTTCACCTA TTCATTTTCT  
 3051 TTTGATGGTA TCAGATTTCA ATACATCTCA GACCCTGTTT TTCTTCTGTG  
 3101 TCCTATTACA TTCCAAAACA TGTTGTGATT GTAAACTCT TAGAGTATAT  
 3151 TAACAATTTG GGATATTTGG CATAATCAGA GAATAGGTCC AAAAGGAGGC  
 3201 AATAGGATAT TCTATTAATA ATTGTAATTG CCATTTTCTAG CATTTCTGT  
 3251 TATGTACTAT GCTCTGTCA AGTGCTTTGA AGATAGTGTT TACTTTTCC  
 3301 TTCCCACCAC CAGCAATGTT TATGAGGTAG ATGTTTTTAT ACATGTTCTA  
 3351 TGGATAAGGA AACTGAGTCT AATTGGCCCC GGCTGGGAAC TAACGCTAGG  
 3401 GAAACGGCAG ACCTGCATTA GAACTCAGCT ATGTCTGACT TCAAACACAG  
 3451 GCTCAGTAAT ATGTGGAAAA GCTTCCCAAT TAACTTTGTC TATAAACTTT

3501 GTGTGAGTCT GGATTTTGAC TTACTCTTTG TCTTTACGCA TCTGAGAGGA  
3551 CCCATGTAGG AAATAATTCT TCTATATAAG TGACCCTTCC TGACTTCATT  
3601 CATGAAAAGC TTATGTTTGA AGGGTGACAC GACCTAAAAA AGAGTACAAA  
3651 ATAGCTTTTG ATTACATTTA TAGCTTTGCT CTGATATCCT AATACCTACT  
3701 AGTCCATTCC TGGTATCCAC CCTACCTGAC TTTCTAAAAA TTTAGAATTA  
3751 TAGAGACTAA TTATGATTAA TTAAGATAGG TTGTTGTTCA GTTGCCACTG  
3801 GATTCAGAGT GCCTAGTTTG AATCTCTCCC ATTCACTATC TGTGGACCCC  
3851 TTCGGAACCT AACGTATCCA AATTAGTTTT TGTCATCTAG AATAAGGATA  
3901 AAATTGTACC ATCTTCATGA AGTTGTTAGG ATCATCCACA AATTTTAGTT  
3951 TGCGCAATGC TTGGCATGAT ACAAGCACTC AATAAATTTA TCATCTTCCT  
4001 CTTTATCATC ACTATTACAT TTATTATCAT TAATAACCAT ACCAATTTTT  
4051 GGTGTTGTT AGTTATAATT ATCATTTTTG TATGTATTTA ACATAGCCTA  
4101 GGAGGCAATG CCCAGTTCAG AAAACATAAT GGCAAAGCAA GAGTGTCTAA  
4151 GGCACACTCT TTCTCCCATC TCTCTCTTCT TTCTTCTCCA TTCTTTCCAC  
4201 TCTATCCCCT CTTCTCTTTT TTTTCTCAAT CTCCTTAGAT GTGGACATAT  
4251 GTGTGAATTC

Fig. 7 (Forts. 2)



## Humane genomische Sequenz

1 TGTGGGTGTG GGTGTGAAGC ATGTGTATGT GTGTGTGTGA AGCATCTCCC  
 51 CACCTGTAAT GTAAGTCCAT GAGTGCAGAA TTTTGTGACAT ATTCTTTACG  
 101 TGTGAGTTT TAACAAATGT TTGTGGAGTG AATGAACAAA TTAATGAATA  
 151 TAGGCTATTT ATTAATTAGG CAATATAGTC ACATAGGCTG GCAATCGCAT  
 201 CTAATTAAAT AGAGTGGTAA ATGAGTTCCA GAAAGAACTA AGGTACTACA  
 251 AGGATGTTAT GAAAGAGAAA AATGAGTTAT GTGAAAAATA GGAGACAGTG  
 301 ATAAGAGGGA AAGAATCCCA AAGTGTGGGC CACATTTTGA AACTAATGAC  
 351 CTATTATTCT ATTATTGTTA GCTGAAAGTA GAAAACGTCA TGGGAGGGAA  
 401 TATCTGCTAG TTTTGTGTAA AGGATGTTGT GATGGCAGAA CCAAGAAATG  
 451 AACACAAGGT GACTTTGGTT TGGGGACAGT GGGATAATCA ACTCTCCTTG  
 501 CTCCATCAGG GCCCCAGACT GGGCTCTGGC AGAGGAACTC AGAACAACGT  
 551 AAAGACCTAG ATAGGTATCT AATAAATTGG GACCTGTGAA AACAGTGCCT  
 601 CTTAAAGTGT GGTACCTGGA CCAGCAGCAG CAGCAGCAGC AGCCATTGAA  
 651 ACTTCATAGA AAGACAGATT CTCAGCTTCA TCCAAGACTT ACTGAATTAG  
 701 AATATCTCAA GGTAAGGCCT GGTAATCTGA GCTTTAACTA GCCCTCAAGG  
 751 TGATTCTTAA GTTCAAGCAT CACTATATTA AGTTGAACAA ATAGATGCCA  
 801 GGCCTATAAA TACATGTAAC GCCTAGCATA AATATTTCAA CATTAAAAAT  
 851 GACATTTTCAT AGTTCTTATT TACCCTATTA GCTGTGTTCT GTCAAGATAA  
 901 TGAGAATATT GATATGTTAG AATACACTGA TGCACATAAT TTTAAATTAG  
 951 ATCAAATAAT GACTTGTTAT ACCTGAAATA AATTGGTTCA GCTTGGTAGA  
 1001 TGCAGTTTTT GAGAATTATA TAAGTCATTT TTAAGAAGAT AATTTTAACT  
 1051 TGAGCTGCTT GCATAAATTA AATTGCAAAA AGGTCATAGT ATAAATCCTC  
 1101 CTATTAGCAG AGATAGAAGG TTTTAAAAA AATTACAGAT AAGTCTGAAG  
 1151 GTCTTTTAAA ATCTTATATT CAGGAAGTGA CTCGGGATGT ATATCATTTT  
 1201 AAAATACATG GTCTTAAATG TTGTAGTTGT ATGACTCTTT CAGTTAATTT  
 1251 AAAATACTTC CTTCTATGAA AAATTGTTTC AAAAATTTTT CTAAATTCTG  
 1301 TTATCCATTT CAAGTAGGAT AGGCAAGAAC AGATATAAGA TACTACTTTT  
 1351 TTGTTTCATG TTAATAAAAA AAAAATTAAT GTAATTGAGA TCATGTAAAA  
 1401 ACATGTTTCC TGTCTATTTG TCTTAACCTT TTAATCCTGG CACCTTAAAT  
 1451 TTGACATAGT AGGAATTAGA AGACAATTGC AGAAAATGTC AACTGGGGAA  
 1501 ATTTTATTCT ACTAAAACT ATGTCCATAC AACATAGCAA ATCACATTTT  
 1551 AAAGGCCAAA AAGTCTTTCA TAGCAATTTT TCAGATTATT TTCAAAGCAT  
 1601 ATCTTCTCTC TGCTCCTGCA GCATGCCGTT GATTTTCTG TTATGCAGTC  
 1651 ACATAAGTAA TTACATGTTT ACATGTCTAT TTCACTCATA GAACACGAAA  
 1701 CAGTTAAATG TAGAATAATA TCCAATCCAT CTTTTTATCA CCAGTAGCTA

Fig. 8

1751 GCATACTGTA GGAAC TCAAT AAATATATCA GATAAATTGT GGAAATAACC  
1801 ATATCAGCTT ATAACATATA GAAATGTGAG TTTAAAAAGA AAACAATTAT  
1851 ACATATGAAA AAATTTTAT ACCATTTTTT TAAAGACCTT TCAGATGTCA  
1901 TACAGTTTGG ACTTTTCCAG TGTTTCTTGT ATCATGAGAC AATAGTAGAC  
1951 ATTGTAAATC AAAAATAGTT TTCTGGGGTT GTGTACATTT GAAAAAACTG  
2001 AATATCATAT CTGTTCTTAG AGAGTAATGA TGGATATTAA CATATCAAAG  
2051 GTACAGAGAA GTCTTAAAGT TCAAAGTAAC ATCTGCTTAA TTGTATTTAA  
2101 TTCAGTGCTC CATGAGCTTT TTTATCACTG ATTCCCTCCC TTTTCTCTCT  
2151 TATGATAATA ATTAAC TTGT TCCTGTAGCA TTTTAAGAAA TGTGTGATTTA  
2201 GTTGAATGCC TTCAC TTCTC CAATATAATA GCAGAACTC AGAAATATTT  
2251 ATTTACCCAG AATCATGCAG CTAATAGTAC AAGGATTCAG GTCTTTTACT  
2301 TCCTATTTTG TGGTTCCCAA CTACTTTTGC CAAAGGTCTT TTAAATAATA  
2351 TGAAACATAT TAGTGATTGA TTCATTATAG TAAATGGGTA AATGATAAGG  
2401 CTTGCAATAA TTCAC TGACA AGAAAGCTT

Fig. 8 (Forts.)

## Maus cDNA-Sequenz

1 AAGCCACAGCACCCCTGGAGACAACCTTTGATACGACTGTGACAACTGAAGTGAATGGAAG  
 S H S T L E T T F D T T V T T E V N G R  
 61 GGCCATCCCCAACCTGACAAGCCGACCTTCCCCCATGACCTGGAGACTGGGTCAAGCGTG  
 A I P N L T S R P S P M T W R L G Q A C  
 121 CCCTCGTCTACAGGCTGGAGATGCCCCCTCCATGGGCGCTGGATATTCTCGAAGCGGTAC  
 P R L Q A G D A P S M G A G Y S R S G T  
 181 CAGCCGATTTCATCCACACGGATCCCTCCAGGTTTATGTATACCACGCCTCTCCGCCGAGC  
 S R F I H T D P S R F M Y T T P L R R A  
 241 TGCTGTCTCGCGTCTGGGAAACATGTCACAAATAGATATGAGCGAGAAAGCAAGCAGTGA  
 A V S R L G N M S Q I D M S E K A S S D  
 301 CCTGGATGTGTCTTCTGAAGTGGATGTTGGTGGATACATGAGCGATGGTGATATCCTTGG  
 L D V S S E V D V G G Y M S D G D I L G  
 361 GAAGAGTCTGAGAGCGGATGATATCAACAGTGGGTACATGACAGATGGTGGGCTCAACCT  
 K S L R A D D I N S G Y M T D G G L N L  
 421 ATATACCAGAAGTCTTAACCGAGTCCCGGACACAGCAACTTCCAGAGATGTCATACAGAG  
 Y T R S L N R V P D T A T S R D V I Q R  
 481 AGGCGTTACAGATGTGACAGTGGACGCAGACAGCTGGGATGACAGCAGTTCTGTGAGCAG  
 G V H D V T V D A D S W D D S S S V S S  
 541 TGGCCTCAGTGACACACTTGATAACATTAGCACAGATGACCTCAACACCACGTCTCCAT  
 G L S D T L D N I S T D D L N T T S S I  
 601 CAGTTCTTACTCCAACATCACTGTCCCCTCCAGGAAGAACAACCTCAGCTGAAAACAGATGC  
 S S Y S N I T V P S R K N T Q L K T D A  
 661 GGAGAAACGTTTCGACAACAGATGAGACCTGGGATAGTCCTGAGGAGCTGAAGAAAGCCGA  
 E K R S T T D E T W D S P E E L K K A E  
 721 GGGAGATTGTGACAGCCATGGTGACGGAGCCCAAGTGAAGGGTGCTACTTCTGGACT  
 G D C D S H G D G A A K W K G A T S G L  
 781 TGCTGAAGACTCGGAGAAGACAGGGCAGAAAGCCAGCCTGTCTGTGTCTCAGACAGGCTC  
 A E D S E K T G Q K A S L S V S Q T G S  
 841 CTGGAGGAGAGGCATGTCTGCCCAGGGAGGAAGTCCAGCTACAGCTAGGCAGAAAACAG  
 W R R G M S A Q G G T P A T A R Q K T S  
 901 CACAAGTGCACCTCAAGACCCCTGGGAAGACAGATGATGCCAAAGCTTCCGAGAAAGGGAA  
 T S A L K T P G K T D D A K A S E K G K  
 961 AACTCCTCTCAAAGGATCATCCTTGCAAAGGTCTCCTTCAGATGCAGGGAAAAGCAGCGG  
 T P L K G S S L Q R S P S D A G K S S G  
 1021 GGATGAAGGGAAAAAGCCACCGTCAGGCATTGGAAGATCGACAGCCAGCAGTTCTTTTGG  
 D E G K K P P S G I G R S T A S S S F G  
 1081 ATACAAGAAGCCAAGTGGTGTAGGGGCTTCCACTATGATTACCAGCAGCGGTGCCACCAT  
 Y K K P S G V G A S T M I T S S G A T I  
 1141 CACAAGCGGTTTCAGCTACACTGGGGAAAATCCCCAAATCCGCTGCCATTGGTGGGAAGTC  
 T S G S A T L G K I P K S A A I G G K S  
 1201 CAATGCAGGAAGGAAAAACCAGCCTGGACGGGTCCCAGAATCAAGATGATGTTGTCTGCA  
 N A G R K T S L D G S Q N Q D D V V L H  
 1261 CGTGAGCTCGAAGACCACCTCCAGTACCGTAGTTTGCCCCGCCCTTCTAAGTCCAGCAC  
 V S S K T T L Q Y R S L P R P S K S S T  
 1321 CAGCGGAATCCCTGGGAGAGGTGGCCACAGGTCGAGCACCAGCAGCATTGATTCCAATGT  
 S G I P G R G G H R S S T S S I D S N V

Fig. 9

1381 CAGCAGCAAGTCAGCTGGGGCCACCACCTCCAACTGAGAGAACCGACTAAGATCGGCTC  
 S S K S A G A T T S K L R E P T K I G S  
 1441 AGGGCGCTCGAGTCCAGTCACTGTCAACCAAACAGACAAAGAGAAGGAGAAAGTAGCAGT  
 G R S S P V T V N Q T D K E K E K V A V  
 1501 GTCAGATTGAGAGCGTTTCCTTGTGAGGTTCCCCCAAATCCAGCCCCACCTCTGCCAG  
 S D S E S V S L S G S P K S S P T S A S  
 1561 TGCCTGTGGGACTCAAGGGCTCAGACAGCCAGGGTCCAAATATCCAGATATTGCCTCGCC  
 A C G T Q G L R Q P G S K Y P D I A S P  
 1621 CACATTTGGAAGGTTGTTCCGGTGCCAAGGCAGGCGGCAATCTGCCTCCGCACCTAATAC  
 T F R R L F G A K A G G K S A S A P N T  
 1681 TGAGGGGGCGAAGTCCTCCTCAGTAGTGCTCAGCCCTAGTACCTCTTTAGCCCGACAAGG  
 E G A K S S S V V L S P S T S L A R Q G  
 1741 CAGTCTGGAGTCACCGTCGTCGCGGTACGGGAAGCATGGGCAGTGCTGGTGGGCTGAGTGG  
 S L E S P S S G T G S M G S A G G L S G  
 1801 CAGCAGCAGCCCTCTCTTCAATAAACCCCTCAGACCTAACTACAGATGTTATAAGCTTAAG  
 S S S P L F N K P S D L T T D V I S L S  
 1861 TCACTCCTTGGCTTCCAGCCCAGCGTCGGTTCCTCTTTACATCCGGTGGGCTTGTGTG  
 H S L A S S P A S V H S F T S G G L V W  
 1921 GGCTGCCAATCTGAGCAGTTCTCTGCGGGCAGCAAGGACACTCCAAGTTACCAGTCCAT  
 A A N L S S S S A G S K D T P S Y Q S M  
 1981 GACTAGTCTCCATACGAGCTCTGAGTCCATTGACCTGCCCCCTCAGCCATCATGGCTCCCT  
 T S L H T S S E S I D L P L S H H G S L  
 2041 GTCTGGACTGACCACAGGCACTCAGGAGGTGCAGAGCCTGCTCATGAGAACGGGTAGTGT  
 S G L T T G T H E V Q S L L M R T G S V  
 2101 GAGATCTACTCTCTCAGAAAGATACACCCCATCATCTCGGCAGGCCAACCAAGAAGAAGG  
 R S T L S E R Y T P S S R Q A N Q E E G  
 2161 CAAAGAGTGGCTGCGATCGCATTCCTGCGGGCTGCAGGATACTGGCAACCAGTCTCC  
 K E W L R S H S T G G L Q D T G N Q S P  
 2221 CTTGGTCTCCCCCTTCTGCCATGTCATCGTCAGCCACCGGAAAATATCACTTTTCCAACTT  
 L V S P S A M S S S A T G K Y H F S N L  
 2281 GGTGAGTCCCACCAACCTCTCCCAGTTTAACTGCCTGCACCCAGTATGATGCGCTCCAG  
 V S P T N L S Q F N L P A P S M M R S S  
 2341 CAGTATCCCCGCCAGGACTCCTCTTCGACCTCTATGATGATGCCAGCTTTGCGGTAG  
 S I P A Q D S S F D L Y D D A Q L C G S  
 2401 TGCAACTTCCCTGGAGGAAAGGCCACGGGCGGTTAGCCACTCCGGCTCATTCAGAGACAG  
 A T S L E E R P R A V S H S G S F R D S  
 2461 CATGGAGGAAGTTCATGGCTCTTCACTGTCATTGGTCTCCAGCACATCATCCCTTTACTC  
 M E E V H G S S L S L V S S T S S L Y S  
 2521 TACGGCTGAAGAGAAGGCTCATTCAGAGCAAATCCATAAGCTACGGAGAGAAGTGGTTGC  
 T A E E K A H S E Q I H K L R R E L V A  
 2581 CTCCCAGGAGAAAAGTCGCTACCCTCACGTCTCAGCTGTCAGCAAATGCTCACCTTGTAGC  
 S Q E K V A T L T S Q L S A N A H L V A  
 2641 AGCTTTTGAAAAGAGTTTAGGGAATATGACTGGCCGTTTGCAAAGTCTAACCATGACAGC  
 A F E K S L G N M T G R L Q S L T M T A  
 2701 GGAACAAAAGGAATCTGAGCTTATCGAACTGCGGGAAACCATTGAAATGTTGAAGGCCCA  
 E Q K E S E L I E L R E T I E M L K A Q

Fig. 9 (Forts. 1)

2761 GAACTCTGCTGCCCCAAGCAGCCATTTCAGGGAGCACTGAATGGCCCAGACCACCCTCCCAA  
N S A A Q A A I Q G A L N G P D H P P K

2821 AGATCTCCGCATCAGAAGACAGCACTCCTCTGAAAGTGTTTCTAGTATCAACAGCGCAAC  
D L R I R R Q H S S E S V S S I N S A T

2881 GAGCCATTCCAGCATTGGCAGTGGTAATGATGCTGACTCCAAGAAA  
S H S S I G S G N D A D S K K

Fig. 9 (Forts. 2)

## Maus genomische Sequenz

1 GGGATGAAGG GAAAAAGCCA CCGTCAGGCA TTGGAAGATC GACAGCCAGC  
 51 AGTTCTTTTG GATACAAGAA GCCAAGTGGT GTAGGGGCTT CCACTATGAT  
 101 TACCAGCAGC GGTGCCACCA TCACAAGCGG TTCAGCTACA CTGGGGAAAA  
 151 TCCCCAAATC CGCTGCCATT GGTGGGAAGT CCAATGCAGG AAGGAAAACC  
 201 AGCCTGGACG GGTCCCAGAA TCAAGATGAT GTTGTCTGC ACGTGAGCTC  
 251 GAAGACCACC CTCCAGTACC GTAGTTTGCC CCGCCCTTCT AAGTCCAGCA  
 301 CCAGCGGAAT CCCTGGGAGA GGTGGCCACA GGTCGAGCAC CAGCAGCATT  
 351 GATTCCAATG TCAGCAGCAA GTCAGCTGGG GCCACCACCT CCAAAGTGAG  
 401 AGAACCGACT AAGATCGGCT CAGGGCGCTC GAGTCCAGTC ACTGTCAACC  
 451 AAACAGACAA AGAGAAGGAG AAAGTAGCAG TGTCAGATTC AGAGAGCGTT  
 501 TCCTTGTCAG GTTCCCCAA ATCCAGCCCC ACCTCTGCCA GTGCCTGTGG  
 551 GACTCAAGGG CTCAGACAGC CAGGGTCCAA ATATCCAGAT ATTGCCTCGC  
 601 CCACATTTTCG AAGGTAAGGG TATGTAAAGA GATGTTGGGA AAACATAAAA  
 651 GGTAATATAT AGCATGTATT TATTCTGTAC GAAACTATTT TCATGTATTC  
 701 TAAATATTCT AAGATTCTGT ATCTTATACT TGTCTAAAAT ATAGTGATTT  
 751 TATTTTGCTG ATTGCACCTG TTGCTAGTGT AAAAGCATTG CTCATTTAGA  
 801 GAGTGGTTAG CCTTTCAGCT ATACAGCCAG TGTGACACTA AAATACAGAT  
 851 ACCACTTGTA GCGGGCATAA AACCACATGA CTGACTATTC ATAGAAATAA  
 901 AGTGATAGCT TGTAAGATA TTTAGTGATT TCCACCTCTC CTTTCCAGAA  
 951 TTAATAAAAG CAAATTGCAT AGATCTTTAT AAACACATTT ACTTCTAGTG  
 1001 TATGTTATCT TGTGACTCT TAATGAAATG GCAGTTATGA ATATAGATGA  
 1051 TATATTCTTT CTAACAGTTT ATAAGAGACC AATTTATACA GTACCAGATC  
 1101 TTAACATAGT AACAATAACA GCAACAAAA CAACCCAAAA AGCTATCAAA  
 1151 GTATGGTCTG ATTGCAGAAAT TTGAAAACAT TTACATGTTT GACATAGGAC  
 1201 AAGAACTCAG GAGTGAGGTG ACTTTTATA AGTCTTCATC AATGTCCTTT  
 1251 TACAGGAACC AGGAAGCATA TCTGATATAT GTGTCAGGAT TATCACTTTA  
 1301 TTAATTATGT GAAATTCTGT TTAGAAATCT ACCTGATTTT AAATACTTTA  
 1351 ATATAGTAGG GGTCAAAATT AGTTAATGAG TTAAGACAAG TTGTTAAATA  
 1401 ATCCTGGCTC TGTTTTCTCA TCTTCAAAAT GATAGAGTAT AATTTATCAC  
 1451 CTCTTGTTAA ATATTTTCAGG TTTGTGTTTA TTCTCTTGAT AACTTTGATC  
 1501 TCTTAGAAGA GTCTTGAAGA ATTTACATTA AGTAATCTTA GAAACATAAC  
 1551 TATTTGAGAA ACAGTAGTCA AATTTTGTC TTAGAAGTAT TAACTCTGAA  
 1601 GAATGATTTG AAGTGACAGT TCTTAGAAAG AATAAATTAT AGCTTGTAGC  
 1651 AAGAGTAAAT ATTTTCACTG CTTGTGTGAG AGCCAAGAGC GCCCTCTTGT  
 1701 GGCCCATAC CTATGAAACA ATTTCTCATA TCGCCCTAG AAATCTTCCA

Fig. 10

1751 CTGCAGGAAA TAATGGATTT CATTGCCTCT GAATTAGTAA CCATTCTGCC  
1801 ATTTCTTCAT ACCATTTTAT TTCCATACTT GCATAAATTT GATTATGTCA  
1851 TCTGCTTCAT TTACAAAAC TAAATGTTTT CTGAGCTAAA CTCCAGTAGC  
1901 TAACTTAGTA CAAATGGTAT TTTTAAATCA CTGCTATAAG TATATATATT  
1951 TGAATAGCTC TGGCAACGGA CGGAAATCCC TATGGTCTTT CCATGGGAAG  
2001 ATACAAACCA ATCCATAAGT TGTCCAGCAA TATCCAATAT TTCCAGCCCA  
2051 GCCAGTCAGG CCTCTTAAAC ATTACCTTAC ATATTTGAAC CTTTCCTTAA  
2101 ATGTCCCCTT TAGACAATCT ATTTTTTAAA AAGATGAAAA TCCATTTAAG  
2151 CATCATATAT CGAATGCGTA GAAGTTGTTT CATTATAATG GTTCTGCAGA  
2201 TAGGTAATGC CAAAACGGCC AAAATATTTG ATCACTAGAA GCGTAAAAGT  
2251 CAAGTACAAT CATGTTGACT TTTTTTCCAA GGTGGGTTCA CTGCTGCCCA  
2301 CCTTGGTTCC AGGCCAGTGC TTACTTAAGA TATCGTAAGT GATTTTTTTT  
2351 TAATTTTTAA TTTTTTAGTA GTTGGTTAAT CAAAAGCCAG TCATGTCACC  
2401 TTCAGGAACA TAGAGGCTGG ACGTGCTTGG CAGCTCACGA CTCCAAAGCA  
2451 CACTTGGCTC TGTGGACTGA AACCCTAGGA AACGTGGATG TGAGTCTCTT  
2501 GGAACAATC AAGTTGTTAT TTGTTTTTCT TTTAGGTTGT TCGGTGCCAA  
2551 GGCAGGCGGC AAATCTGCCT CCGCACCTAA TAC

Fig. 10 (Forts.)

T2HC

Homologe humane cDNA

1 GGATCAGCTTCGGGAGACCATGCACAACATGCAGTTGGAGGTGGACCTGCTGAAAGCAGA  
 D Q L R E T M H N M Q L E V D L L K A E  
 61 GAATGACCGACTGAAGGTAGCCCCAGGCCCTCATCAGGCTCCACTCCAGGGCAGGTCCC  
 N D R L K V A P G P S S G S T P G Q V P  
 121 TGGATCATCTGCATTATCTTCCCCACGCCGCTCCCTAGGCCTGGCACTCACCCATTCCCTT  
 G S S A L S S P R R S L G L A L T H S F  
 181 CGGCCCCAGTCTTGACAGACACAGACCTGTCACCCATGGATGGCATCAGTACTTGTGGTCC  
 G P S L A D T D L S P M D G I S T C G P  
 241 AAAGGAGGAAGTGACCCCTCCGGGTGGTGGTGAGGATGCCCCCGCAGCACATCATCAAAGG  
 K E E V T L R V V V R M P P Q H I I K G  
 301 GGACTTGAAGCAGCAGGAATTCTTCTGGGCTGTAGCAAGGTCAGTGGAAAAGTTGACTG  
 D L K Q Q E F F L G C S K V S G K V D W  
 361 GAAGATGCTGGATGAAGCTGTTTTCCAAGTGTTCAAGGACTATATTTCTAAATGGACCC  
 K M L D E A V F Q V F K D Y I S K M D P  
 421 AGCCTCTACCCTGGGACTAAGCACTGAGTCCATCCATGGCTACAGCATCAGCCACGTGAA  
 A S T L G L S T E S I H G Y S I S H V K  
 481 ACGAGTGTTGGATGCAGAGCCCCCGAGATGCCTCCTTGCCGTCGAGGTGTCAATAACAT  
 R V L D A E P P E M P P C R R G V N N I  
 541 ATCAGTCTCCCTCAAAGGTCTGAAGGAGAAATGCGTCGACAGCCTGGTGTTCGAGACGCT  
 S V S L K G L K E K C V D S L V F E T L  
 601 GATCCCCAAGCCGATGATGCAGCACTACATAAGCCTCCTGCTGAAGCACCGGCGCCTCGT  
 I P K P M M Q H Y I S L L L K H R R L V  
 661 CCTCTCGGGCCCCAGCGGCACGGGCAAGACCTACCTGACCAATCGCTTGGCCGAGTACCT  
 L S G P S G T G K T Y L T N R L A E Y L  
 721 GGTGGAGCGCTCTGGCCGTGAGGTCACAGAGGGCATCGTCAGCACCTTCAACATGCACCA  
 V E R S G R E V T E G I V S T F N M H Q  
 781 GCAGTCTTGCAAGGATCTGCAACTGTATCTTTCCAACCTAGCCAACCAGATAGACCGGGA  
 Q S C K D L Q L Y L S N L A N Q I D R E  
 841 AACAGGAATTGGGGATGTGCCCCCTGGTGATTCTATTGGATGACCTGAGTGAAGCAGGCTC  
 T G I G D V P L V I L L D D L S E A G S  
 901 CATCAGTGAGTTGGTCAATGGGGCCCTCACCTGCAAGTATCATAAATGTCCCTATATTAT  
 I S E L V N G A L T C K Y H K C P Y I I  
 961 AGGTACCACCAATCAGCCTGTAAAAATGACACCCAACCATGGCTTGCACTTGAGCTTCAG  
 G T T N Q P V K M T P N H G L H L S F R  
 1021 GATGTTGACCTTCTCCAACAACGTGGAGCCAGCCAATGGCTTCTGGTTTCGTTACCTGAG  
 M L T F S N N V E P A N G F L V R Y L R  
 1081 GAGGAAGCTGGTAGAGTCAGACAGCGACATCAATGCCAACAAGGAAGAGCTGCTTCGGGT  
 R K L V E S D S D I N A N K E E L L R V  
 1141 GCTCGACTGGGTACCCAAGCTGTGGTATCATCTCCACACCTTCTTGAGAAGCACAGCAC  
 L D W V P K L W Y H L H T F L E K H S T

Fig. 11



1201 CTCAGACTTCCTCATCGGCCCTTGCTTCTTTCTGTCGTGTCCCATTGGCATTGAGGACTT  
S D F L I G P C F F L S C P I G I E D F

1261 CCGGACCTGGTTCATTGACCTGTGGAACAACCTCTATCATTCCCTATCTACAGGAAGGAGC  
R T W F I D L W N N S I I P Y L Q E G A

1321 CAAGGATGGGATAAAGGTCCATGGACAGAAAGCTGCTTGGGAGGACCCAGTGGAATGGGT  
K D G I K V H G Q K A A W E D P V E W V

1381 CCGGGACACACTTCCCTGGCCATCAGCCCAACAAGACCAATCAAAGCTGTACCACCTGCC  
R D T L P W P S A Q Q D Q S K L Y H L P

1441 CCCACCCACCGTGGGCCCTCACAGCATTGCCTCACCTCCCGAGGATAGGACAGTCAAAGA  
P P T V G P H S I A S P P E D R T V K D

1501 CAGCACCCCAAGTTCTCTGGAATCAGATCCTCTGATGGCCATGCTGTGAAACTTCAAGA  
S T P S S L D S D P L M A M L L K L Q E

1561 AGTGCCAACTACATTGAGTCTCCAGATCGAGAAACCATCCTGGACCCCAACCTTCAGGC  
A A N Y I E S P D R E T I L D P N L Q A

1621 AACACTTTAAGGGTTTCGGCAATCACTGTCACCCCGGACAGCAGAACGCTGGCATCAGCT  
T L \*

1681 ATCTTAGCTCCTCCTCTCCCCTCTCCTCTTTCAGAGCACTGGCTCTCCAGCCCCAGGAGG

1741 AGAACAGGAGGGAGGAGGAGATGAAAGAGGAGGGACAGGTTCTTGGTGCTGTACCTTTGA

1801 GAACTTCCTAGGAAGGAATGGTGGGGTGGCGTTTGGGAACTTGTGCCCCCTAAACACATT

1861 TACTGGCCTCCTCTAATGACTTTGGGGAAAAGATGATTCTGGGTCTTTCCTTGACTTCT

1921 TGTTTCAATTACAACTCCTGGGCTTTCTGGGGAGGGGTTAGAAAACATCAAAACACTG

1981 CAGCAGTTCCTAAATGATTCTCACAAGCAACCCTGAGAGAGACAGTCTTGTGAGGGAGAT

2041 CTGGGGGAGGCAGGAAGCTCCTCAGATTTTCTCACAGACCCTTCCCAATTCCATCACCAC

2101 TGCCAACAACCTCCTCCCCAGAGATCTGGCTGGAGCCCAGAAAAAGAAGCATGTGGTTTA

2161 AAAAATGTTTAAATCAATCTGTAAAAGGTAAAAATGAAAAACAAAAACAAGCAAACAAAC

2221 AAAAAACAATGGAAAAGATGAAGCTGGAGAGAGAGGAACCAGTTGCCAAGGTAGAGAGCT

2281 GCCCGCTCCTGCCCTCTGGATGACATAGGGGACATCAACAAGACGGCTGCCAACCTGAGA

2341 AGTCACCAAACCACAAAAATAACCTTACAGCCTTCAGGGAAAGACTACCAGCTCTGTCTT

2401 TCTACCCTCTAATTTAACAATGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAA

Fig. 11 (Forts.)

## Homologe Maus cDNA-Sequenz

1     GAACTATGGGAAAAAGAGATGAAGCTCACGGATATCCGGTTGGAGGCCCTCAACTCTGCC  
       E L W E K E M K L T D I R L E A L N S A  
 61     CACCAGCTGGACCAGCTTCGGGAGACCATGCACAATATGCAGTTGGAGGTGGACCTGCTG  
       H Q L D Q L R E T M H N M Q L E V D L L  
 121    AAAGCAGAGAATGACCGGCTGAAGGTTGCCCCCGCCCCCTCCTCAGGCTGCACTCCAGGG  
       K A E N D R L K V A P G P S S G C T P G  
 181    CAGGTCCCTGGGTATCGGCTCTGTCTGCTCCCTCGACGTTCCCTGGGCCTTGCACTCAGC  
       Q V P G S S A L S S P R R S L G L A L S  
 241    CATCCTTTTCAGTCCTAGTCTCACAGACACAGACCTCTCACCCATGGATGGCATCAGCACC  
       H P F S P S L T D T D L S P M D G I S T  
 301    TGTGGTTCAAAGGAAGAGGTGACCCTGCGGGTGGTGGTCCGGATGCCGCCCCAGCACATC  
       C G S K E E V T L R V V V R M P P Q H I  
 361    ATCAAAGGGGACTTAAAGCAGCAGGAGTTCTTCTGGGTTGCAGCAAGGTCACTGGCAAA  
       I K G D L K Q Q E F F L G C S K V S G K  
 421    GTTGACTGGAAGATGCTGGATGAAGCCGTTTCCAAGTGTTCAAGGACTACATTTCTAAA  
       V D W K M L D E A V F Q V F K D Y I S K  
 481    ATGGACCCAGCCTCAACCCTGGGACTGAGCACTGAGTCCATACATGGCTATAGCCTCAGC  
       M D P A S T L G L S T E S I H G Y S L S  
 541    CACGTGAAACGAGTGCTGGATGCTGAGCCCCAGAGATGCCTCCTTGCCGCCGAGGTGTC  
       H V K R V L D A E P P E M P P C R R G V  
 601    AATAACATATCAGTCGCTCTCAAAGGTCTGAAAGAGAAGTGTTGTCGACAGCCTGGTGTTC  
       N N I S V A L K G L K E K C V D S L V F  
 661    GAGACGCTTATCCCCAAGCCCATGATGCAGCACTACATCAGCCTCCTGCTCAAGCACC GG  
       E T L I P K P M M Q H Y I S L L L K H R  
 721    CGCCTGGTGCTCTCCGGCCCCAGTGGCACC GGCAAGACCTACTTGACCAATCGGCTAGCC  
       R L V L S G P S G T G K T Y L T N R L A  
 781    GAGTACCTGGTGGAGCGCTCCGGCCGCGAGGTACGGATGGCATCGTCAGCACTTTCAAC  
       E Y L V E R S G R E V T D G I V S T F N  
 841    ATGCACCAGCAGTCTTGCAAGGATCTGCAACTGTACCTCTCCAACCTAGCCAACCAGATA  
       M H Q Q S C K D L Q L Y L S N L A N Q I  
 901    GACCGGGAACAGGGATAGGGGATGTGCCCTTGGTGATCCTCCTGGATGATCTGAGTGAA  
       D R E T G I G D V P L V I L L D D L S E  
 961    GCAGGCTCCATCAGTGAGCTGGTCAATGGGGCCCTCACCTGCAAGTATCACAAATGTCCC  
       A G S I S E L V N G A L T C K Y H K C P  
 1021   TACATTATAGGTACCACCAATCAGCCTGTAAAAATGACACCCAACCATGGCTTGCACTTG  
       Y I I G T T N Q P V K M T P N H G L H L  
 1081   AGCTTCAGGATGCTGACCTTCTCGAACAATGTGGAACCAGCCAATGGCTTTCTGGTCCGT  
       S F R M L T F S N N V E P A N G F L V R  
 1141   TACCTGCGGAGGAAGTTGGTAGAGTCAGACAGTGACGTCAATGCTAACAAGGAAGAGCTG  
       Y L R R K L V E S D S D V N A N K E E L  
 1201   CTTCGGGTGCTGGACTGGGTGCCCAAGCTGTGGTATCACCTCCACACCTTCCTGGAGAAG  
       L R V L D W V P K L W Y H L H T F L E K  
 1261   CACAGCACCTCGGACTTCCTCATTTGGCCCTTGCTTCTCCTGTCTGTCCCATTTGGCATC  
       H S T S D F L I G P C F F L S C P I G I  
 1321   GAGGACTTCCGGACCTGGTTCATTGACCTGTGGAACAATTCATCATCCCCTATCTACAG  
       E D F R T W F I D L W N N S I I P Y L Q

Fig. 12

1381 GAAGGAGCCAAGGATGGGATCAAGGTTTCATGGACAGAAAGCTGCTTGGGAAGACCCGGTG  
 E G A K D G I K V H G Q K A A W E D P V  
 1441 GAATGGGTCCGAGACACTCTTCCCTGGCCGTCGGCCCAACAAGACCAATCAAAGCTCTAC  
 E W V R D T L P W P S A Q Q D Q S K L Y  
 1501 CACCTGCCCCCGCCTTCTGTGGGCCCCACAGCACTGCCTCACCCCGGAGGACAGGACA  
 H L P P P S V G P H S T A S P P E D R T  
 1561 GTCAAAGACAGCACTCCAACTCCCTCGACTCAGATCCCCTGATGGCCATGCTACTGAAA  
 V K D S T P N S L D S D P L M A M L L K  
 1621 CTCCAAGAAGCTGCCAACTACATTGAGTCACCAGATCGAGAGACTATCCTGGACCCCAAC  
 L Q E A A N Y I E S P D R E T I L D P N  
 1681 CTCCAGGCGACACTCTGAGGGCCCGGCAGTCACTGTACCCTGGAGGGCAGAAGGCTGGC  
 L Q A T L \*  
 1741 TTCAGCATCATTAGCTCTCCTCTGCCCTCTTCCTTCATAGCTCTGGCTCACCAGCCTCGC  
 1801 CAAGAGAACAGGAGGGAAGAAGAGGGCAGGAGGAGGGATGGGTCTCGGTGCTGAACCTT  
 1861 TGAGAACTTCCTACTAGGAATTGGAGGGGGTGGAGTTTGAGAACTCCGTGCCCCCTTAAC  
 1921 ACATTTGCTGGCCTCCTCTTACGACTTAGGAGAAAAGATGATTCTGGTCTTTTCTTCAAG  
 1981 TTTTGTTTCACCTACAACTCTTGGGCTTTCTGGGGAGGGATTCCGAAGATATAAACAGA  
 2041 CAAACAAAAACAAACAAACCAACTACAGCAGTTCCAAGCTCGTTCTCACAAACACCTCTG  
 2101 AGACAGTCACATGTGGGCAAATCTAAGGGAGGCAGGAAGCTCTACAGACTTTCTTGCAAA  
 2161 CCCTTCCCAGTTCTGTGCGACACTGCCAACAACCTCCCCGCCAGAGACCTGGCCAGAGCCA  
 2221 AGAAAAGAGAAGCATGTGGTTTAACAGAAAAACAAAACAAAACAAAAAATATATG  
 2281 TGTAATCAACCTGTAGAAGGTAAAAACGGCAATGGAAAAGATGAAGCTGGAAGGAGGGG  
 2341 CCCAGTTGCCAAGATGGAACGAGAGCTGCCAGATCTTGCTTCTGGATGACAAGAGGGGA  
 2401 CATTGCAAGATGGCTGCCAGTCTAAAACGTCACCAGACCACAAGAGTAACATCACAGCCT  
 2461 TCGAAGAAAGGCCACAAGCTGTCTTTCTGCCCTCTAACTGAACATGCATGAAAAGTCAAT  
 2521 AAACCTACTTTTAAATTTTAAAAA

Fig. 12 (Forts.)

## T2 Maus cDNA mit anschließendem Intron

```

CCAATAGAACTCCGGATCAAGAGGCAGAATTCCTCAGATAGCATCTCCAGCCTCAACAGC
1  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60
a  P I E L R I K R Q N S S D S I S S L N S -
ATCACCAGCCATTCCAGCATCGGCAGCAGCAAAGATGCTGATGCCAAGAAGAAAAAGAAG
61  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 120
a  I T S H S S I G S S K D A D A K K K K K -
AAGAGTTGGGTATGTAAAGGCTTGGGGATCGGCCTGTGCTAGGAGTCACTCACCTGTG
121  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 180
a  K S W
CAGGGAAGTACCCCTTTCAGGATCAACAAAGAGGGTCCCTTCTAACAGGATGCCAGTGT
181  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 240
TG TGACATCTGCTGGGGACAAAAATTCCTAAGTTCCCATTCCTCTATCCATTGTCTATT
241  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 300
CTCCTTACCACCGCCCTGCACATATACCCAGCCCCCACCCTCCCTGCATCCTTTATAC
301  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 360
ATGTCTGCTATCCTGGGGCTCTACCTACTGATGAGGTCAAATGTATTTGGCCGTAGAAGG
361  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 420
AGCTGAGAAAATTATTCATGGGTGGGAGAGTGGGGCATGTGGAGAGAATTTGTAAGCCAA
421  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 480
GCAGGGTACTCTAGACGCTCCTGGGGCTGTTGCTTTAGTTTGGGTGAGGAGGCTGTGGAA
481  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 540
CGTCCCCATCGCTCCAAAGCCTGCTTTTGTCTGGTCCAGAGGTGGGTTTGTCTGTGTGG
541  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 600
TATCCCCCTGTAACTCTAAACTGGCTTTGGGTGAGCTTTCTACAATCTGTACGCAGGTG
601  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 660
TAGGGCACTGCCTGACTGACTGAAAGGGAGAGTGACCCAGAGTGAGCGTCTTGTCCTGT
661  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 720
CCCTGCTGAGGAGGGCTGGCTACAGACTTTGGCCTAGTGCAGACAGGAGCCAGCTGTGTG
721  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 780
GAGAAGCAGCTGTGTGAAATGCATGAGTAGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTTTCTT
781  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 840
TTCATTGTTTTTTTTTTTTTTTTCTTTCTTTTATTTCTTCAAAATGCTGACCTCAAATC
CCTATTTTTTTTTCCAGGTTTATGAGGTAAGAACTCGGTTCTCTCCTCGTGCTTTTTCT
901  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 960
TTCCCTTTGCACACCTTCGTGTTTCCAGAGCAAGCACCTCTCTAAAAAAAAAAAAAAAA
961  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1020
AAAAA
1021 ----- 1025

```

Fig. 13

## Spleißvariante 1 (JFC410)

1 AGCGAGTTACTCAGGCTTCCCCTCCATCGGAAGCCAGCCAGGCCAAAACCCAGCAAGATA  
R V T H A S P P S E A S Q A K T Q Q D M  
61 TGCAGTCCAGTCTGGCAGCCAGATATGCAACTCAGTCTAATCACAGTGGAATTGCAACCA  
Q S S L A A R Y A T O S N H S G I A T S  
121 GTCAAAAAAGCCTACTAGGCTTCCAGGGCCCTCTAGGGTGCCTGCTGCAGGAAGCAGCA  
Q K K P T R L P G P S R V P A A G S S S  
181 GCAACCTCCACCCACCCCTCTAATTAAATAGGAGAAGTCAGAGCTTTAACAGCATTGACA  
K V Q G A S N L N R R S Q S F N S I D R  
241 AA

bp 1 entspricht bp 914 von THC

unterstrichene Sequenz repräsentiert weitere Spleißform und ist nicht in  
THC-Sequenz gezeigt

Fig. 14

## Spleißvariante 2

1       GGCACTCACGAGGTCCAGAGCCTGCTCATGAGAACGGGTAGTGTGAGATCTACTCTCTCA  
         G T H E V Q S L L M R T G S V R S T L S

61       GAAAGATATACCCCATCATCTCGGCAGGCCAACCAAGAAGAGGGCAAAGAGTGGTTGCGT  
         E R Y T P S S R Q A N Q E E G K E W L R

121      TCTCATTCTACTGGAGGGCTTCAGGACACTGGCAACCAG  
         S H S T G G L Q D T G N Q

bp 1 entspricht bp 3300 von THC

unterstrichene Basenpaare -> Position des differentiell gespleißten Exons,  
das hier fehlt, aber in THC-Sequenz gezeigt ist.

Fig. 15

T2-cDNA-Sequenz und darin kodiertes  
Protein T2

```

CCGCGGGGCTTCCATCCTTCCTTTGACTGATTTTTAAATTTTAATTTGTATTTTCCCCGC
1  -----+-----+-----+-----+-----+ 60
   R G A S I L P L T D F * I L I C I F P A -

CGCCCCGCCCTTTTCCTCCGACCCCGCCCTATCGCTCCCCGGCTTCCCTGCTCTTTCCT
61 -----+-----+-----+-----+-----+ 120
   A P P L F L R P R P I A P R L P C S F L -

TTTTCCCGGCTTCCTTCCTCGCGTTTCTTTCCCCTGCGCCCTCGGCTTGCCTCTCTCCCT
121 -----+-----+-----+-----+-----+ 180
   F P G F L P R V S F P C A L G L P L S L -

CCTCCCTCGCTCTCTCCCCCTTCTCTCCCCTTCTTCCTCGGTTTCTTCCGTCCTCTCTCT
181 -----+-----+-----+-----+-----+ 240
   L P R S L P L L S P S S S V S S V L S L -

CCCCCTCCTCCTCCCCCGCCTCCTCCTCCTGCGCTCCCGCCCCCTGCCCCCTCCCCCGT
241 -----+-----+-----+-----+-----+ 300
   P L L L P R L L L L R S R P L P P P P V -

GCCTGCAGACGCGCGGATCGTCCATGCGCTCCTCGCGGGCAGAATGCTGGGCAGCAGCGT
301 -----+-----+-----+-----+-----+ 360
   P A D A R I V H A L L A G R M L G S S V -

CAAGAGCGTGCAGCCCGAGGTGGAGCTGAGCAGCGGCGGCGGACGAGGGCGCGGACGA
361 -----+-----+-----+-----+-----+ 420
   K S V Q P E V E L S S G G G D E G A D E -

ACCGCGGGGCGCCGGCAGGAAGGCGGCAGCGGCGGACGGCAGAGGCATGCTGCCCAAGCG
421 -----+-----+-----+-----+-----+ 480
   P R G A G R K A A A A D G R G M L P K R -

CGCCAAGGCGCCCGGCGGCGGCGGCGCATGGCCAAGGCCAGCGGGCTGAGCTGAAGGT
481 -----+-----+-----+-----+-----+ 540
   A K A P G G G G G M A K A S A A E L K V -

CTTCAAGTCCGGCAGCGTGGACAGCCGTGTCCCCGGCGGGCGCCCGCCTCCAACCTGCG
541 -----+-----+-----+-----+-----+ 600
   F K S G S V D S R V P G G P P A S N L R -

CAAGCAGAAGTCACTCACCAACCTCTCTTTTCTCACGGACTCCGAGAAAAAGCTGCAGCT
601 -----+-----+-----+-----+-----+ 660
   K Q K S L T N L S F L T D S E K K L Q L -

TTATGAGCCCGAATGGAGCGACGATATGGCCAAGGCGCCCAAAGGCTTAGGCAAGGTGGG
661 -----+-----+-----+-----+-----+ 720
   Y E P E W S D D M A K A P K G L G K V G -

GTCCAAGGGCCGTGAAGCTCCGCTGATGTCCAAGACGCTGTCCAAGTCGGAGCACTCGCT
721 -----+-----+-----+-----+-----+ 780
   S K G R E A P L M S K T L S K S E H S L -

CTTCCAGGCCAAGGGCAGCCCGGCGGGCGGCGCCAAGACCCCCCTGGCTCCGCTCGCGCC
781 -----+-----+-----+-----+-----+ 840
   F Q A K G S P A G G A K T P L A P L A P -

```

Fig. 16

```

CAACCTGGGAAAGCGGAGCCGGATCCCTCGAGGACCCTATGCGGAGGCAAGCCGCTCAG
841 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 900
    N L G K P S R I P R G P Y A E V K P L S -

CAAGGCGCCTGAAGCGGCCGTGAGCGAAGATGGCAAATCGGACGACGAGCTGCTCTCCAG
901 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 960
    K A P E A A V S E D G K S D D E L L S S -

CAAGGCCAAGGCGCAAAAGAGCTCTGGGCCTGTCCCCTCTGCCAAGGGCCAGGAGGAGCG
961 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1020
    K A K A Q K S S G P V P S A K G Q E E R -

CGCCTTCCTCAAGGTGGACCCCGAGCTGGTGGTGACCGTGCTGGGAGACCTGGAGCAGCT
1021 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1080
    A F L K V D P E L V V T V L G D L E Q L -

GCTCTTCAGCCAGATGCTGGACCCAGAGTCCCAGAGAAAGAGGACAGTGCAGAATGTCCT
1081 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1140
    L F S Q M L D P E S Q R K R T V Q N V L -

GGATCTCCGGCAGAACCTGGAAGAGACCATGTCCAGCCTGCGAGGGTCCCAGGTGACTCA
1141 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1200
    D L R Q N L E E T M S S L R G S Q V T H -

CAGCTCCCTGGAGATGACCTGCTACGACAGCGATGATGCCAACCACGCAGCGTGTCAG
1201 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1260
    S S L E M T C Y D S D D A N P R S V S S -

CCTCTCCAACCGCTCGTACCCTCTGTGTCATGGCGCTATGGCCAGTCCAGTCCGCGGCTGCA
1261 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1320
    L S N R S Y P L S W R Y G Q S S P R L Q -

GGCTGGTGACGCGCCCTCTGTGGGTGGGAGCTGCCGCTCGGAGGGGACGCCCCGCTGGTA
1321 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1380
    A G D A P S V G G S C R S E G T P A W Y -

CATGCACGGCGAACGGGCCCACTACTCCCACACCATGCCCATGCGCAGCCCCAGCAAGCT
1381 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1440
    M H G E R A H Y S H T M P M R S P S K L -

CAGCCATATCTCCCGCCTGGAGCTGGTTCGAATCCCTGGACTCGGATGAGGTGGACCTCAA
1441 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1500
    S H I S R L E L V E S L D S D E V D L K -

GTCCGGCTACATGAGCGACAGTGACCTCATGGGCAAGACCATGACGGAGGATGATGACAT
1501 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1560
    S G Y M S D S D L M G K T M T E D D D I -

CACTACCGGCTGGGATGAAAGCAGCTCCATCAGTAGTGGACTCAGCGATGCCTCAGACAA
1561 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1620
    T T G W D E S S S I S S G L S D A S D N -

TCTCAGTTCAGAAGAATTCAATGCCAGCTCCTCACTCAACTCCCTCCCAAGTACTCCCA
1621 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1680
    L S S E E F N A S S S L N S L P S T P T -

TGCTTCTCGCAGGAAGTCAACAATAGTGCTACGCACAGACTCAGAGAAGCGCTCACTGGC
1681 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1740
    A S R R N S T I V L R T D S E K R S L A -

```

Fig. 16 (Fortsetzung 1)



```

AGAAAGTGGGCTGAGCTGGTTTAGTGAATCAGAGGAGAAAGCCCCTAATAAACTGGAGTA
1741 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1800
      E S G L S W F S E S E E K A P K K L E Y -

CGACAGTGGTAGCCTGAAGATGGAACCTGGGACTTCTAAGTGGCGGAGGGAGCGGCCTGA
1801 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1860
      D S G S L K M E P G T S K W R R E R P E -

GAGCTGTGATGATTTCATCCAAGGGTGGAGAAGTGA AAAAGCCCATCAGCCTGGGCCACCC
1861 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1920
      S C D D S S K G G E L K K P I S L G H P -

TGGTTCCCTGAAGAAGGGCAAGACCCCACCTGTGGCTGTAAGTTC CCCCATCACTCACAC
1921 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1980
      G S L K K G K T P P V A V T S P I T H T -

AGCCCAGAGTGCCCTCAAAGTCGCAGGCAAACCTGAGGGCAAAGCTACAGACAAGGGTAA
1981 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2040
      A Q S A L K V A G K P E G K A T D K G K -

GCTTGCAGTGAAGAATACTGGGCTCCAACGCTCCTCCTCTGATGCTGGTCGGGACCGCCT
2041 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2100
      L A V K N T G L Q R S S S D A G R D R L -

GAGTGATGCTAAGAAGCCCCCCTCGGGCATTGCTCGCCCCCTCCACTTCGGGATCCTTTGG
2101 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2160
      S D A K K P P S G I A R P S T S G S F G -

CTACAAGAAGCCTCCTCCTGCCACAGGCACAGCCACTGTCATGCAAAGTGGTGGTTCAGC
2161 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2220
      Y K K P P P A T G T A T V M Q T G G S A -

CACTCTCAGCAAGATCCAGAAGTCCTCAGGCATCCCTGTCAAGCCAGTAAATGGGCGCAA
2221 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2280
      T L S K I Q K S S G I P V K P V N G R K -

GACTAGCTTAGATGTTTCCAACAGTGCAGAGCCAGGATTCTGGCTCCTGGAGCCCGTTC
2281 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2340
      T S L D V S N S A E P G F L A P G A R S -

TAACATCCAGTACCGCAGCCTGCCCCGGCCAGCCAAGTCAAGTTCTATGAGCGTGACCGG
2341 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2400
      N I Q Y R S L P R P A K S S S M S V T G -

CGGGCGGGGTGGACCTCGCCCTGTGAGCAGCAGCATTGACCCCAGTCTCCTCAGCACCAA
2401 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2460
      G R G G P R P V S S S I D P S L L S T K -

GCAGGGAGGCCTTACGCCTTCAGACTGAAGGAGCCTACCAAGGTAGCCAGTGGGCGGAC
2461 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2520
      Q G G L T P S R L K E P T K V A S G R T -

CACTCCAGCCCCCTGTCAATCAGACAGATCGGGAAAAGGAGAAGGCCAAAGCCAAGGCAGT
2521 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2580
      T P A P V N Q T D R E K E K A K A K A V -

GGCCTTGGACTCAGACAACATCTCCTTGAAGAGTATTGGCTCCCCAGAAAGTACTCCCAA
2581 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2640
      A L D S D N I S L K S I G S P E S T P K -

```

Fig. 16 (Fortsetzung 2)

GAACCAAGCAAGCCACCCACAGCCACCAAGCTGGCAGAGCTGCCACCAACCCCTCTCAG  
 2641 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2700  
 N Q A S H P T A T K L A E L P P T P L R -  
 GGCCACAGCGAAGAGCTTTGTCAAACCACCCTCACTAGCCAATCTTGACAAGGTCAACTC  
 2701 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2760  
 A T A K S F V K P P S L A N L D K V N S -  
 CAACAGTCTGGATCTACCATCATCCAGTGATACCAACCCATGCTTCAAAGGTCCCAGATCT  
 2761 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2820  
 N S L D L P S S S D T T H A S K V P D L -  
 GCATGCTACAAGCTCAGCATCTGGGGGCCCTCTCCCTTCCTGCTTCACCCCCAGTCCGGC  
 2821 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2880  
 H A T S S A S G G P L P S C F T P S P A -  
 ACCCATCCTCAATATTAACCTCAGCCAGCTTCTCCCAGGGCCTGGAGCTAATGAGTGGTTT  
 2881 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2940  
 P I L N I N S A S F S Q G L E L M S G F -  
 CAGTGTGCCAAAAGAGACCCGCATGTACCCCAAACCTCTCAGGCCTGCACAGGAGCATGGA  
 2941 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3000  
 S V P K E T R M Y P K L S G L H R S M E -  
 GTCCCTCCAGATGCCAATGAGCCTCCCCAGTGCCTTCCCCAGCAGTACTCCCGTCCCCAC  
 3001 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3060  
 S L Q M P M S L P S A F P S S T P V P T -  
 CCCACCTGCTCCCCCTGCTGCTCCACAGAAGAAGAGACGGAAGAGCTGACTTGGAGTGG  
 3061 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3120  
 P P A P P A A P T E E E T E E L T W S G -  
 AAGCCCCAGAGCTGGGCAACTGGACAGTAATCAGCGGGATCGGAACACTCTTCCCAAGAA  
 3121 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3180  
 S P R A G Q L D S N Q R D R N T L P K K -  
 AGGGCTCAGGTACCAGCTTCAGTCCCAGGAGGAGACCAAGGAGAGGCGACATTCCCATAC  
 3181 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3240  
 G L R Y Q L Q S Q E E T K E R R H S H T -  
 CATTGGTGGGCTGCCTGAATCCGATGACCAGTCAGAGCTGCCTTCTCCCCCTGCACTTCC  
 3241 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3300  
 I G G L P E S D D Q S E L P S P P A L P -  
 CATGTCTCTGAGTGCAAAGGGCCAACCTTACCAACATAGTGAGTCCCAGTGGCGCCACCAC  
 3301 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3360  
 M S L S A K G Q L T N I V S P T A A T T -  
 GCCAAGAATCACCCGCTCCAACAGCATCCCCACCCACGAGGCGGCCTTCGAGCTGTACAG  
 3361 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3420  
 P R I T R S N S I P T H E A A F E L Y S -  
 CGGCTCCCAAATGGGGAGCACCCCTGTCCCTGGCCGAGAGACCCAAGGGAATGATTCCGGTC  
 3421 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3480  
 G S Q M G S T L S L A E R P K G M I R S -  
 AGGATCCTTCCGAGACCCACGGACGATGTTACGGCTCAGTGCTGTCCCTGGCCTCCAG  
 3481 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3540  
 G S F R D P T D D V H G S V L S L A S S -

Fig. 16 (Fortsetzung 3)

```

TGCCTCCTCCACCTACTCCTCAGCTGAGGAGAGGATGCAATCTGAGCAATCCGGAAGCT
3541 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3600
      A S S T Y S S A E E R M Q S E Q I R K L -

TCGTAGGGAAGTGAATCATCCCAGGAAAAAGTGGCCACCTTGACGTCTCAGCTTTCTGC
3601 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3660
      R R E L E S S Q E K V A T L T S Q L S A -

CAATGCTAATCTGGTGGCTGCTTTTGTAGCAGAGCCTGGTGAATATGACATCCCGCCTGCG
3661 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3720
      N A N L V A A F E Q S L V N M T S R L R -

ACACCTGGCAGAGACGGCCGAGGAGAAGGACACTGAGCTGCTGGATTGCGAGAAACCAT
3721 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3780
      H L A E T A E E K D T E L L D L R E T I -

AGACTTTCTGAAGAAAAAGAACTCTGAGGCCAGGCAGTCATTCAGGGAGCCCTTAATGC
3781 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3840
      D F L K K K N S E A Q A V I Q G A L N A -

CTCAGAAACCACACCCAAAGAACTTCGGATCAAGAGACAAAACCTCCTCAGATAGCATCTC
3841 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3900
      S E T T P K E L R I K R Q N S S D S I S -

AAGCCTCAACAGCATCACTAGCCATTCCAGCATCGGCAGCAGCAAGGATGCTGATGCGAA
3901 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3960
      S L N S I T S H S S I G S S K D A D A K -

AAAGAAGAAAAAAGAGTTGGCTTCGAAGTTCCTTCAACAAAGCGTTCAGTATAAAAAA
3961 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4020
      K K K K K S W L R S S F N K A F S I K K -

GGGGCCCAAGTCAGCTTCCTCATACTCGGATATAGAGGAGATTGCTACACCCGACTCTTC
4021 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4080
      G P K S A S S Y S D I E E I A T P D S S -

AGCCCCCTCATCCCCAAACTACAGCATGGTTCTACAGAGACTGCTTCACCCTCCATCAA
4081 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4140
      A P S S P K L Q H G S T E T A S P S I K -

GTCCTCCACCTCGTCCTCCGTGGGCACTGATGTACCGAGGGCCCTGCTCACCCAGCCCC
4141 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4200
      S S T S S S V G T D V T E G P A H P A P -

CCACACTAGGCTGTTCCATGCAAATGAGGAGGAGGAGCCAGAGAAGAAGGAGGTATCGGA
4201 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4260
      H T R L F H A N E E E E P E K K E V S E -

GCTGCGCTCTGAGCTATGGGAGAAGGAAATGAAGCTTACAGACATCCGCTTGAGGCCCT
4261 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4320
      L R S E L W E K E M K L T D I R L E A L -

CAACTCTGCCCACCAACTGGATCAGCTTCGGGAGACCATGCACAACATGCAGTTGGAGGT
4321 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4380
      N S A H Q L D Q L R E T M H N M Q L E V -

GGACCTGCTGGAAGCAGAGAATGACCGACTGAAGGTAGCCCCAGGCCCTCATCAGGCTC
4381 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4440
      D L L E A E N D R L K V A P G P S S G S -

```

CACTCCAGGGCAGGTCCTGGATCATCTGCATTATCTTCCCCACGCCCTCCCTAGGCCT  
 4441 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4500  
 T P G Q V P G S S A L S S P R R S L G L -  
 GGCACCTACCCATTCTTCGGCCCCAGTCTTGCAGACACAGACCTGTACCCATGGATGG  
 4501 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4560  
 A L T H S F G P S L A D T D L S P M D G -  
 CATCAGTACTTGTGGTCCAAAGGAGGAAGTGACCCTCCGGGTGGTGGTGAGGATGCCCCC  
 4561 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4620  
 I S T C G P K E E V T L R V V V R M P P -  
 GCAGCACATCATCAAAGGGGACTTGAAGCAGCAGGAATTCTTCCTGGGCTGTAGCAAGGT  
 4621 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4680  
 Q H I I K G D L K Q Q E F F L G C S K V -  
 CAGTGGAAAAGTTGACTGGAAGATGCTGGATGAAGCTGTTTTCCAAGTGTTCAGGACTA  
 4681 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4740  
 S G K V D W K M L D E A V F Q V F K D Y -  
 TATTTCTAAAATGGACCCAGCCTCTACCCTGGGACTAAGCACTGAGTCCATCCATGGCTA  
 4741 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4800  
 I S K M D P A S T L G L S T E S I H G Y -  
 CAGCATCAGCCACGTGAAACGAGTGTTGGATGCAGAGCCCCCGAGATGCCTCCTTGCCG  
 4801 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4860  
 S I S H V K R V L D A E P P E M P P C R -  
 TCGAGGTGTCAATAACATATCAGTCTCCCTCAAAGGTCTGAAGGAGAAATGCGTCGACAG  
 4861 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4920  
 R G V N N I S V S L K G L K E K C V D S -  
 CCTGGTGTTCGAGACGCTGATCCCCAAGCCGATGATGCAGCACTACATAAGCCTCCTGCT  
 4921 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4980  
 L V F E T L I P K P M M Q H Y I S L L L -  
 GAAGCACCGGCGCCTCGTCCTCTCGGGCCCCAGCGGCACGGGCAAGACCTACCTGACCAA  
 4981 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5040  
 K H R R L V L S G P S G T G K T Y L T N -  
 TCGCTTGGCCGAGTACCTGGTGGAGCGCTCTGGCCGTGAGGTACACAGAGGGCATCGTCAG  
 5041 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5100  
 R L A E Y L V E R S G R E V T E G I V S -  
 CACCTTCAACATGCACCAGCAGTCTTGCAAGGATCTGCAACTGTATCTTTCCAACCTAGC  
 5101 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5160  
 T F N M H Q Q S C K D L Q L Y L S N L A -  
 CAACCAGATAGACCGGAAACAGGAATTGGGGATGTGCCCCCTGGTGATTCTATTGGATGA  
 5161 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5220  
 N Q I D R E T G I G D V P L V I L L D D -  
 CCTGAGTGAAGCAGGCTCCATCAGTGAGTTGGTCAATGGGGCCCTCACCTGCAAGTATCA  
 5221 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5280  
 L S E A G S I S E L V N G A L T C K Y H -  
 TAAATGTCCCTATATTATAGGTACCACCAATCAGCCTGTAAAAATGACACCCAACCATGG  
 5281 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5340  
 K C P Y I I G T T N Q P V K M T P N H G -

Fig. 16 (Fortsetzung 5)

```

CTTTCACCTTGAGCTTCAGGATGTTGACCTTCTCCAACAACGTGGAGCCAGCCAATGGCTT
5341 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5400
      F H L S F R M L T F S N N V E P A N G F - 0

CCTGGTTCGTTACCTGAGGAGGAAGCTGGTAGAGTCAGACAGCGACATCAATGCCAACAA
5401 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5460
      L V R Y L R R K L V E S D S D I N A N K - 0

GGAAGAGCTGCTTCGGGTGCTCGACTGGGTACCCAAGCTGTGGTATCATCTCCACACCTT
5461 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5520
      E E L L R V L D W V P K L W Y H L H T F - 0

CCTTGAGAAGCACAGCACCTCAGACTTCCTCATCGGCCCTTGCTTCTTTCTGTCGTGTCC
5521 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5580
      L E K H S T S D F L I G P C F F L S C P - 0

CATTGGCATTGAGGACTTCCGGACCTGGTTCATTGACCTGTGGAACAACCTCTATCATTCC
5581 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5640
      I G I E D F R T W F I D L W N N S I I P - 0

CTATCTACAGGAAGGAGCCAAGGATGGGATAAAGGTCCATGGACAGAAAGCTGCTTGGGA
5641 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5700
      Y L Q E G A K D G I K V H G Q K A A W E - 0

GGACCCAGTGGAATGGGTCCGGGACACACTTCCCTGGCCATCAGCCCCAACAGACCAATC
5701 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5760
      D P V E W V R D T L P W P S A Q Q D Q S - 0

AAAGCTGTACCACCTGCCCCCCACCCACCGTGGGCCCTCACAGCATTGCCTCACCTCCCGA
5761 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5820
      K L Y H L P P P T V G P H S I A S P P E - 0

GGATAGGACAGTCAAAGACAGCACCCCAAGTTCTCTGGACTCAGATCCTCTGATGGCCAT
5821 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5880
      D R T V K D S T P S S L D S D P L M A M - 0

GCTGCTGAAACTTCAAGAAGCTGCCAACTACATTGAGTCTCCAGATCGAGAAACCATCCT
5881 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5940
      L L K L Q E A A N Y I E S P D R E T I L - 0

GGACCCCAACCTTCAGGCAACACTTTAAGGGTTCGGCAATCACTGTACCCCCGGACAGC
5941 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6000
      D P N L Q A T L * - 0

AGAACGCTGGCATCAGCTATCTTAGCTCCTCCTCTCCCCTCTCCTCTTTCAGAGCACTGG
6001 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6060

CTCTCCAGCCCCAGGAGGAGAACAGGAGGGAGGAGGAGATGAAAGAGGAGGGACAGGTTC
6061 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6120

TTGGTGCTGTACCTTTGAGAACTTCCTAGGAAGGAATGGTGGGGTGGCGTTTGGGAACTT
6121 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6180

GTGCCCCCTAAACACATTTACTGGCCTCCTCTAATGACTTTGGGGAAAAGATGATTCTGG
6181 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6240

GTCTTTCCTTGACTTCTTGTTCATTACAACTCCTGGGCTTTCTGGGGAGGGGTTC
6241 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6300

```

Fig. 16 (Fortsetzung 6)

GAAAACATCAAAACACTGCAGCAGTTCCTAAATGATTCTCACAAGCAACCCTGAGAGAGA  
6301 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6360  
CAGTCTTGTGAGGGAGATCTGGGGGAGGCAGGAAGCTCCTCAGATTTTCTCACAGACCCT  
6361 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6420  
TCCCAATTCCATCACCCTGCCAACAACCTCTCCCCCAGAGATCTGGCTGGAGCCCAGAA  
6421 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6480  
AAAGAAGCATGTGGTTTAAAAAATGTTTAAATCAATCTGTAAAAGGTAAAAATGAAAAAC  
6481 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6540  
AAAAACAAGCAAACAAACAAAAACAATGGAAAAGATGAAGCTGGAGAGAGAGGAACCAG  
6541 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6600  
TTGCCAAGGTAGAGAGCTGCCCGCTCCTGCCCTCTGGATGACATAGGGGACATCAACAAG  
6601 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6660  
ACGGCTGCCAACCTGAGAAGTCACCAAACCACAAAAATAACCTTACAGCCTTCAGGGAAA  
6661 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6720  
GACTACCAGCTCTGTCTTTCTACCCTCTAATTTAACAATGCATAAGAGTCAATAAACCT  
6721 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6780  
ACTTTTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAG  
6781 -----+-----+----- 6805

Fig. 16 (Fortsetzung 7)

T3-cDNA-Sequenz und darin kodiertes  
Protein T3 (Protein-Isoform 1)

```

CAACCAGCCAGAACGCCTGAACTCGCAGGTGCTGCAGGGGCTGCAGGAGCCAGCGGGGGA
1  -----+-----+-----+-----+-----+ 60
   N  Q  P  E  R  L  N  S  Q  V  L  Q  G  L  Q  E  P  A  G  E  -

GGGGCTCCCGCTGCGGAAGAGCGGCTCGGTGGAACCGGTTTCGATACCCAGATCTACAC
61  -----+-----+-----+-----+-----+ 120
   G  L  P  L  R  K  S  G  S  V  E  N  G  F  D  T  Q  I  Y  T  -

AGACTGGGCCAATCATTACCTAGCCAAATCCGGCCACAAGCGTCTCATCAGGGATCTCCA
121 -----+-----+-----+-----+-----+ 180
   D  W  A  N  H  Y  L  A  K  S  G  H  K  R  L  I  R  D  L  Q  -

GCAAGATGTGACAGATGGCGTCCTCCTGGCCCAGATTATCCAGGTTGTGGCAAATGAAAA
181 -----+-----+-----+-----+-----+ 240
   Q  D  V  T  D  G  V  L  L  A  Q  I  I  Q  V  V  A  N  E  K  -

GATTGAAGACATCAATGGCTGTCCGAAGAACAGATCCCAAATGATTGAAAACATAGATGC
241 -----+-----+-----+-----+-----+ 300
   I  E  D  I  N  G  C  P  K  N  R  S  Q  M  I  E  N  I  D  A  -

CTGCTTGAATTTCTTGGCAGCTAAGGGAATAAACATCCAGGGGCTGTCTGCAGAAGAGAT
301 -----+-----+-----+-----+-----+ 360
   C  L  N  F  L  A  A  K  G  I  N  I  Q  G  L  S  A  E  E  I  -

CAGGAATGGAAACCTCAAGGCCATTCTAGGCCTCTTCTTCAGCCTCTCCCGATAACAAGCA
361 -----+-----+-----+-----+-----+ 420
   R  N  G  N  L  K  A  I  L  G  L  F  F  S  L  S  R  Y  K  Q  -

GCAGCAGCAGCAGCCCCAGAAGCAGCACCTCTCCTCACCTCTGCCGCCGCCGATATCCCA
421 -----+-----+-----+-----+-----+ 480
   Q  Q  Q  Q  P  Q  K  Q  H  L  S  S  P  L  P  P  A  V  S  Q  -

GGTGGCCGGGGCCCCCTCCCAGTGCCAGGCTGGCACCCCTCAGCAGCAGGTGCCAGTCAC
481 -----+-----+-----+-----+-----+ 540
   V  A  G  A  P  S  Q  C  Q  A  G  T  P  Q  Q  Q  V  P  V  T  -

TCCCCAAGCCCCGTGCCAGCCTCACCAGCCAGCGCCACATCAGCAGTCAAAGCACAAGC
541 -----+-----+-----+-----+-----+ 600
   P  Q  A  P  C  Q  P  H  Q  P  A  P  H  Q  Q  S  K  A  Q  A  -

TGAAATGCAGTCCAGACTTCCAGGTCCTACCGCGAGGGTATCCGCTGCAGGCAGCGAGGC
601 -----+-----+-----+-----+-----+ 660
   E  M  Q  S  R  L  P  G  P  T  A  R  V  S  A  A  G  S  E  A  -

CAAAACACGCGGAGGGTCAACTACTGCTAACAACCGACGCAGCCAGAGCTTTAACAATA
661 -----+-----+-----+-----+-----+ 720
   K  T  R  G  G  S  T  T  A  N  N  R  R  S  Q  S  F  N  N  Y  -

TGATAAATCCAAACCAGTCACCTCCCCACCCCCACCGCCAAGCAGCCACGAGAAAGAGCC
721 -----+-----+-----+-----+-----+ 780
   D  K  S  K  P  V  T  S  P  P  P  P  P  S  S  H  E  K  E  P  -

TTTGGCAAGTTCAGCCTCCTCCCACCCCGGAATGAGTGACAATGCACCTGCTTCCTTGA
781 -----+-----+-----+-----+-----+ 840
   L  A  S  S  A  S  S  H  P  G  M  S  D  N  A  P  A  S  L  E  -

```

Fig. 17

GAGCGGCAGCAGCTCCACCCCTACTAATTGCAGTACCTCCTCGGCCATCCCGCAGCCCCGG  
 841 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 900  
 S G S S S T P T N C S T S S A I P Q P G -  
  
 TGCAGCCACCAAGCCTTGGCGCAGCAAATCCCTCAGCGTGAAGCACAGTGCCACGGTATC  
 901 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 960  
 A A T K P W R S K S L S V K H S A T V S -  
  
 CATGCTCTCGGTCAAGCCTCCTGGGCCTGAGGCCCCAGGCCACACCTGAAGCCATGAA  
 961 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1020  
 M L S V K P P G P E A P R P T P E A M K -  
  
 GCCGGCCCCCAACAATCAGAAGTCCATGCTGGAAGCTGAACTTTTCAACAGTAAAGG  
 1021 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1080  
 P A P N N Q K S M L E K L K L F N S K G -  
  
 GGGCTCAAAGGCAGGTGAGGGGCCGGGGTCCCGGGACACAAGCTGTGAGCGGCTGGAGAC  
 1081 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1140  
 G S K A G E G P G S R D T S C E R L E T -  
  
 TCTGCCCAGCTTCGAAGAGAGCGAGGAGCTGGAGGCCGCCAGTCGCATGCTCACCACCGT  
 1141 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1200  
 L P S F E E S E E L E A A S R M L T T V -  
  
 GGGCCCTGCTTCCAGCAGCCCCAAGATTGCACTCAAGGGCATTGCCCAGAGGACTTTTAG  
 1201 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1260  
 G P A S S S P K I A L K G I A Q R T F S -  
  
 CCGGGCACTGACCAACAAGAAGAGTTCTCTGAAAGGCAATGAGAAAGAGAAGGAGAAACA  
 1261 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1320  
 R A L T N K K S S L K G N E K E K E K Q -  
  
 ACAGCGGGAGAAGGATAAGGAGAAAAGCAAGGACCTTGCCAAGAGAGCCTCTGTGACGGA  
 1321 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1380  
 Q R E K D K E K S K D L A K R A S V T E -  
  
 GAGGCTGGACCTCAAGGAGGAGCCAAAAGAAGACCCCAGTGGAGCAGCTGTGCCCCGAGAT  
 1381 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1440  
 R L D L K E E P K E D P S G A A V P E M -  
  
 GCCAAAAAGTCTCCAAGATTGCCAGCTTCATCCCCAAAGGGGGGAAGCTCAACAGTGC  
 1441 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1500  
 P K K S S K I A S F I P K G G K L N S A -  
  
 CAAGAAGGAGCCCATGGCCCCCTCCACAGTGAATACCAAAACCAGGAATGAAGAGCAT  
 1501 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1560  
 K K E P M A P S H S G I P K P G M K S M -  
  
 GCCCGGGAATCCCCAAGTGCCCCAGCGCCTTCCAAGGAAGGGGAGCGGAGCCGGAGTGG  
 1561 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1620  
 P G K S P S A P A P S K E G E R S R S G -  
  
 GAAGCTGAGCTCAGGACTCCCCCAGCAGAAGCCCCAGCTGGACGGCAGACACTCCAGTTC  
 1621 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1680  
 K L S S G L P Q Q K P Q L D G R H S S S -  
  
 CTCTTCCAGCCTGGCGTCCTCAGAAGGAAAAGGCCAGGAGGGACCACCCTGAACCACAG  
 1681 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1740  
 S S S L A S S E G K G P G G T T L N H S -

Fig. 17 (Fortsetzung 1)



CATCAGCAGCCAGACTGTCAGTGGGTCTGTCGGGACCACCCAGACCACAGGAAGCAATAC  
 1741 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1800  
 I S S Q T V S G S V G T T Q T T G S N T -  
 CGTCAGTGTTCAGCTACCTCAGCCCCAGCAGCAATACAACCATCCCAACACTGCCACGGT  
 1801 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1860  
 V S V Q L P Q P Q Q Q Y N H P N T A T V -  
 TGCACCTTTCTGTACAGGTCTCAGACGGACACTGAAGGGAATGTTACTGCCGAGTCAAG  
 1861 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1920  
 A P F L Y R S Q T D T E G N V T A E S S -  
 CTCAACAGGTGTGAGCGTGGAGCCCAGCCACTTCACCAAGACTGGACAGCCTGCTCTGGA  
 1921 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1980  
 S T G V S V E P S H F T K T G Q P A L E -  
 AGAACTCACTGGGGAAGATCCTGAGGCTCGGCGGCTGCGGACAGTGAAGAACATCGCTGA  
 1981 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2040  
 E L T G E D P E A R R L R T V K N I A D -  
 TCTGCGGCAGAATTTGGAGGAAACCATGTCCAGTTTAAGGGGAACCTCAGGTTACACACAG  
 2041 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2100  
 L R Q N L E E T M S S L R G T Q V T H S -  
 CACATTGGAAACCACGTTTGACACCAATGTCACCACGGAGATGAGTGGCCGTAGCATACT  
 2101 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2160  
 T L E T T F D T N V T T E M S G R S I L -  
 CAGCTTGACAGGGAGGCCACACCTCTGTCTGGAGACTGGGCCAGTCCAGCCCTCGGCT  
 2161 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2220  
 S L T G R P T P L S W R L G Q S S P R L -  
 CCAAGCAGGAGACGCCCCCTCAATGGGCAATGGGTATCCCCCTCGAGCCAACGCCAGCAG  
 2221 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2280  
 Q A G D A P S M G N G Y P P R A N A S R -  
 GTTCATCAACACTGAGTCAGGTCGCTATGTGTACTCCGCCCCCTCTGAGAAGGCAGCTGGC  
 2281 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2340  
 F I N T E S G R Y V Y S A P L R R Q L A -  
 CTCCCGGGGCAGTAGTGTCTGCCACGTGGACGTCTCAGACAAGGCAGGAGATGAGATGGA  
 2341 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2400  
 S R G S S V C H V D V S D K A G D E M D -  
 CCTGGAAGGCATCAGCATGGACGCCCCCGGCTACATGAGCGATGGGGATGTTCTGAGCAA  
 2401 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2460  
 L E G I S M D A P G Y M S D G D V L S K -  
 GAACATCCGGACCGATGACATTACAAGCGGATACATGACTGATGGTGGACTTGGCCTCTA  
 2461 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2520  
 N I R T D D I T S G Y M T D G G L G L Y -  
 TACCCGTGCTGCTGAACCGGCTCCCTGATGGGATGGCTGTGGTACGGGAGACCCTGCAACG  
 2521 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2580  
 T R R L N R L P D G M A V V R E T L Q R -  
 AAATACCTCCCTGGGCTCGGAGACGCTGACAGCTGGGACGACAGCAGCTCCGTCAGCAG  
 2581 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2640  
 N T S L G L G D A D S W D D S S S V S S -

Fig. 17 (Fortsetzung 2)

```

CGGCATCAGCGACACCATAGACAACCTCAGCACTGATGACATCAACACCAGCTCCTCCAT
2641 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2700
      G I S D T I D N L S T D D I N T S S S I -

CAGCTCTTATGCCAACACACCTGCCTCCTCTCGAAAAACCTGGATGTGCAGACTGATGC
2701 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2760
      S S Y A N T P A S S R K N L D V Q T D A -

TGAGAAGCACTCACAGGTGGAGAGGAATTCCTGTGGTCTGGTGATGATGTCAAGAAATC
2761 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2820
      E K H S Q V E R N S L W S G D D V K K S -

AGACGGAGGCTCAGACAGCGGCATAAAATGGAGCCAGGTTCCAAGTGGAGGCGGAATCC
2821 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2880
      D G G S D S G I K M E P G S K W R R N P -

TTCTGATGTGTCTGACGAGTCCGACAAAAGCACGTGCGGCAAGAAGAATCCTGTCATCTC
2881 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2940
      S D V S D E S D K S T S G K K N P V I S -

CCAGACAGGCTCATGGCGGCGAGGCATGACAGCTCAGGTGGGCATCACCATGCCAAGGAC
2941 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3000
      Q T G S W R R G M T A Q V G I T M P R T -

GAAGGCTTCAGCCCCGGCAGGCGCACTGAAGACCCAGGAAGTGGAAAAACAGACGACGC
3001 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3060
      K A S A P A G A L K T P G T G K T D D A -

AAAGGTGTCTGAGAAAGGAAGGCTTTCTCCTAAAGCCTCCCAGGTGAAGCGCTCCCCATC
3061 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3120
      K V S E K G R L S P K A S Q V K R S P S -

AGATGCAGGCCGGAGCAGTGGTGACGAATCCAAAAGCCCCTCCCCAGCAGCTCTAGGAC
3121 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3180
      D A G R S S G D E S K K P L P S S S R T -

ACCTACTGCCAATGCCAACAGCTTTGGGTTCAAGAAGCAGAGTGGTTCCGCCACCGGCCT
3181 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3240
      P T A N A N S F G F K K Q S G S A T G L -

GGCCATGATCACAGCCAGCGGGGTGACTGTCACCAGCAGGTGAGCCACACTGGGCAAAAT
3241 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3300
      A M I T A S G V T V T S R S A T L G K I -

CCCAAAGTCATCTGCACTCGTCAGTCGGTCTGCTGGTTCGGAAGTCAAGTATGGATGGGGC
3301 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3360
      P K S S A L V S R S A G R K S S M D G A -

TCAGAATCAGGATGACGGGTATCTAGCCCTAAGCTCCCGGACAAACCTTCAGTACCGGAG
3361 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3420
      Q N Q D D G Y L A L S S R T N L Q Y R S -

TTTGCCGAGGCCCAGTAAGTCCAACAGCCGGAACGGGGCTGGGAACAGGTCTAGCACCAG
3421 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3480
      L P R P S K S N S R N G A G N R S S T S -

CAGCATAGATTCCAACATTAGCAGCAAGTCCGCAGGCCTGCCAGTGCCCAAACCTGAGGGA
3481 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3540
      S I D S N I S S K S A G L P V P K L R E -

```

Fig. 17 (Fortsetzung 3)

```

GCCTTCCAAAACAGCCCTAGGCAGCTCTCTACCAGGTCTGGTCAACCAAACAGACAAGGA
3541 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3600
      P S K T A L G S S L P G L V N Q T D K E -

GAAAGGCATCTCATCAGACAACGAGAGTGTGGCTTCCTGTAACTCGGTGAAAGTGAATCC
3601 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3660
      K G I S S D N E S V A S C N S V K V N P -

GGCAGCCCAGCCTGTGTCCAGTCCGGCTCAGACCAGTCTCCAGCCTGGAGCCAAGTACCC
3661 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3720
      A A Q P V S S P A Q T S L Q P G A K Y P -

AGATGTGGCCTCTCCCACACTCCGCAGACTCTTTGGTGGGAAGCCTACCAAGCAAGTGCC
3721 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3780
      D V A S P T L R R L F G G K P T K Q V P -

CATCGCCACAGCTGAAAAACATGAAAAATTCGGTGGTCATCTCCAATCCTCATGCCACCAT
3781 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3840
      I A T A E N M K N S V V I S N P H A T M -

GACTCAGCAAGGTAACCTAGACTCCCCGTCAGGCAGTGGCGTCCTGAGCAGTGGGAGCAG
3841 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3900
      T Q Q G N L D S P S G S G V L S S G S S -

CAGTCCTCTCTACAGCAAGAATGTGGACCTCAACCAGTCTCCGCTAGCCTCCAGCCCCAG
3901 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3960
      S P L Y S K N V D L N Q S P L A S S P S -

CTCAGCCCAGCTCGGCCCCCTTCCAACAGCCTCACCTGGGGCACCAACGCCAGCAGCTCCTC
3961 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4020
      S A H S A P S N S L T W G T N A S S S S -

CGCAGTTAGCAAGGATGGCCTGGGCTTTCAGTCTGTCAGCAGCCTCCACACCAGCTGTGA
4021 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4080
      A V S K D G L G F Q S V S S L H T S C E -

GTCCATCGACATCTCCCTCAGCAGTGGAGGGGTCCCAGCCACAATTCTTCCACTGGCCT
4081 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4140
      S I D I S L S S G G V P S H N S S T G L -

CATCGCCTCCTCCAAGGACGACTCCTTGACTCCCTTTGTCAGAACTAACAGTGTGAAGAC
4141 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4200
      I A S S K D D S L T P F V R T N S V K T -

CACACTGTCAGAAAGCCCTCTCTCTTCCCCTGCTGCTAGCCCTAAGTTCTGCAGAAGTAC
4201 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4260
      T L S E S P L S S P A A S P K F C R S T -

TCTGCCCAGGAAACAGGACAGTGACCCGCACCTTGATAGGAACACTTTGCCTAAGAAAGG
4261 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4320
      L P R K Q D S D P H L D R N T L P K K G -

ACTCAGGTATACTCCCACCTCCCAGCTTCGCACGCAAGAAGATGCAAAAAGAATGGTTACG
4321 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4380
      L R Y T P T S Q L R T Q E D A K E W L R -

GTCCCATTTCTGCAGGAGGCCTTCAGGACACCGCTGCCAATTCCCCCTTTTCTCTGGCTC
4381 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 4440
      S H S A G G L Q D T A A N S P F S S G S -

```

Fig. 17 (Fortsetzung 4)

CAGCGTGACTTCTCCCTCCGGAACAAGATTCAACTTTTCCCAGCTTGCGAGTCCCACCAC  
 4441 -----+-----+-----+-----+-----+ 4500  
 S V T S P S G T R F N F S Q L A S P T T -  
 TGTCACCCAGATGAGCTTGTCCAACCCGACCATGCTGAGGACTCACAGCCTCTCCAATGC  
 4501 -----+-----+-----+-----+-----+ 4560  
 V T Q M S L S N P T M L R T H S L S N A -  
 TGATGGGCAGTATGATCCATACACTGACAGCCGCTTCCGGAATAGCTCCATGTCCCTGGA  
 4561 -----+-----+-----+-----+-----+ 4620  
 D G Q Y D P Y T D S R F R N S S M S L D -  
 TGAGAAGAGCAGAACCATGAGCCGTTTCCAGGCTCATTCCGGGATGGGTTTGAAGAAGTTCA  
 4621 -----+-----+-----+-----+-----+ 4680  
 E K S R T M S R S G S F R D G F E E V H -  
 TGGATCCTCACTCTCCTTGGTTTCCAGCACATCGTCAGTTTATTCTACACCAGAAGAAAA  
 4681 -----+-----+-----+-----+-----+ 4740  
 G S S L S L V S S T S S V Y S T P E E K -  
 ATGCCAGTCAGAGATTGCGAAGCTGCGGCGGGAAGTGGATGCCTCCCAGGAGAAAGTTTC  
 4741 -----+-----+-----+-----+-----+ 4800  
 C Q S E I R K L R R E L D A S Q E K V S -  
 AGCTTTGACCACCCAGCTGACAGCAAATGCTCACCTTGTGGCTGCCTTTGAACAGAGTCT  
 4801 -----+-----+-----+-----+-----+ 4860  
 A L T T Q L T A N A H L V A A F E Q S L -  
 TGGTAACATGACAATCAGGCTCCAGAGTCTGACCATGACAGCTGAGCAGAAGGATTGAGA  
 4861 -----+-----+-----+-----+-----+ 4920  
 G N M T I R L Q S L T M T A E Q K D S E -  
 ACTGAATGAGTTAAGAAAAACCATTGAGCTGCTAAAGAAACAGAACGCAGCTGCCCCAGGC  
 4921 -----+-----+-----+-----+-----+ 4980  
 L N E L R K T I E L L K K Q N A A A Q A -  
 TGCCATTAATGGAGTAATTAACACACCTGAGCTCAACTGCAAAGGAAACGGCACTGCCCCA  
 4981 -----+-----+-----+-----+-----+ 5040  
 A I N G V I N T P E L N C K G N G T A Q -  
 GTCTGCAGACCTCCGCATCCGCAGGCAGCACTCCTCAGACAGCGTCTCCAGCATCAACAG  
 5041 -----+-----+-----+-----+-----+ 5100  
 S A D L R I R R Q H S S D S V S S I N S -  
 TGCCACCAGCCACTCCAGTGTGGGCAGCAACATAGAGAGTGAAGTCAAAGAAGAAGAAGAG  
 5101 -----+-----+-----+-----+-----+ 5160  
 A T S H S S V G S N I E S D S K K K K R -  
 GAAGAACTGGGTCAATGAGTTACGCAGCTCCTTCAAGCAAGCTTTCGGAAGAAGAAGTC  
 5161 -----+-----+-----+-----+-----+ 5220  
 K N W V N E L R S S F K Q A F G K K K S -  
 CCCAAAATCTGCGTCTCTCATTGAGGAGATGACGGATTCTTCTTTGCCTTC  
 5221 -----+-----+-----+-----+-----+ 5280  
 P K S A S S H S D I E E M T D S S L P S -  
 CTCACCAAAGTTACCACACAATGGGTCCACAGGTTCCACCCCACTGCTGAGGAATTCTCA  
 5281 -----+-----+-----+-----+-----+ 5340  
 S P K L P H N G S T G S T P L L R N S H -

Fig. 17 (Fortsetzung 5)

```

CTCCAACCTCTCTAATTCAGAAATGCATGGATAGTGAAGCTGAGACCGTCATGCAGCTCCG
5341 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5400
      S N S L I S E C M D S E A E T V M Q L R -

AAATGAGTTAAGAGACAAGGAGATGAAGCTGACAGATATCCGCTTAGAAGCTCTCAGTTC
5401 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5460
      N E L R D K E M K L T D I R L E A L S S -

TGCCCCACCAGCTGGACCAGCTCCGGGAGGCCATGAACAGGATGCAGAGTGAAATAGAGAA
5461 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5520
      A H Q L D Q L R E A M N R M Q S E I E K -

GCTGAAAGCTGAGAATGATCGGCTGAAGTCAGAGTCTCAAGGCAGTGGCTGCAGCCGGGC
5521 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5580
      L K A E N D R L K S E S Q G S G C S R A -

TCCTTCCCAAGTGTCCATCTCTGCCTCCCCGAGGCAGTCCATGGGCCTCTCCCAGCACAG
5581 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5640
      P S Q V S I S A S P R Q S M G L S Q H S -

CTTGAACCTCACTGAGTCAACCAGCCTGGACATGTTGCTGGATGACACTGGTGAATGCTC
5641 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5700
      L N L T E S T S L D M L L D D T G E C S -

GGCTCGGAAGGAAGGAGGCAGGCATGTTAAGATAGTTGTCAGCTTTCAGGAGGAAATGAA
5701 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5760
      A R K E G G R H V K I V V S F Q E E M K -

GTGGAAGGAGGATTCCAGACCACATCTCTTCTTATTGGCTGCATTGGAGTTAGTGGCAA
5761 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5820
      W K E D S R P H L F L I G C I G V S G K -

GACGAAGTGGGATGTGCTCGATGGGGTGTTAGACGGCTGTTCAAAGAATACATCATTCA
5821 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5880
      T K W D V L D G V V R R L F K E Y I I H -

TGTCGACCCAGTGAGTCAGCTAGGGCTGAATTCAGACAGCGTTCTTGGCTACAGCATTGG
5881 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 5940
      V D P V S Q L G L N S D S V L G Y S I G -

AGAAATCAAGCGCAGCAACACTTCCGAAACACCGGAGCTGCTTCCTTGTGGCTATCTGGT
5941 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6000
      E I K R S N T S E T P E L L P C G Y L V -

TGGAGAGAACACGACCATCTCAGTGACTGTGAAAGGGCTCGCAGAAAACAGCCTGGACTC
6001 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6060
      G E N T T I S V T V K G L A E N S L D S -

ACTGGTGTTTGAGTCCTTGATTCCCAAGCCCATCCTGCAGCGCTACGTCTCCCTCCTGAT
6061 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6120
      L V F E S L I P K P I L Q R Y V S L L I -

AGAGCACCGTCGGATCATTCTCTCTGGCCCCAGCGGCACTGGGAAAACCTACCTGGCCAA
6121 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6180
      E H R R I I L S G P S G T G K T Y L A N -

CCGGCTGTCTGAGTATATAGTGCTTCGAGAGGGACGGGAGTTGACAGACGGGGTTATCGC
6181 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6240
      R L S E Y I V L R E G R E L T D G V I A -

```

Fig. 17 (Fortsetzung 6)

CACCTTTAACGTGGACCATAAGTCCAGCAAGGAATTGCGCCAGTACCTGTCCAACCTTGC  
 6241 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6300  
 T F N V D H K S S K E L R Q Y L S N L A -  
 TGACCAGTGCAACAGTGAGAACAATGCTGTGGACATGCCCCCTCGTCATCATCCTGGACAA  
 6301 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6360  
 D Q C N S E N N A V D M P L V I I L D N -  
 CCTACACCACGTGAGCTCTCTGGGCGAGATCTTCAATGGGCTGCTCAACTGCAAGTACCA  
 6361 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6420  
 GGATGTGGTGCACCTCGAGAGACCCGCTCTAGAAGTTACCCGACGAGTTGACGTTTCATGGT  
 L H H V S S L G E I F N G L L N C K Y H -  
 CAAATGCCCTTACATAATTGGCACAATGAACCAGGCTACCTCTTCGACTCCCAACCTGCA  
 6421 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6480  
 GTTTACGGGAATGTATTAACCGTGTTACTTGGTCCGATGGAGAAGCTGAGGGTTGGACGT  
 K C P Y I I G T M N Q A T S S T P N L Q -  
 GCTTCACCATAACTTCAGATGGGTGCTTTGTGCCAACCACACGGAGCCTGTGAAGGGTTT  
 6481 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6540  
 CGAAGTGGTATTGAAGTCTACCCACGAAACACGGTTGGTGTGCCTCGGACACTTCCCAA  
 L H H N F R W V L C A N H T E P V K G F -  
 CCTTGGCCGATTCTCTGAGGAGGAAGCTCATGGAACAGAGATCAGTGGGCGGGTGCGCAA  
 6541 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6600  
 GGAACCGGCTAAGGACTCCTCCTTCGAGTACCTTTGTCTCTAGTCACCCGCCCACGCGTT  
 L G R F L R R K L M E T E I S G R V R N -  
 TATGGAGCTGGTAAAAATCATTGACTGGATTCCCAAGGTCTGGCATCACCTCAACCGCTT  
 6601 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6660  
 ATACCTCGACCATTTTGTAGTAAGTACCTAAGGGTTCCAGACCGTAGTGGAGTTGGCGAA  
 M E L V K I I D W I P K V W H H L N R F -  
 CCTGGAGGCTCACAGTTCCTCGGACGTCACCATCGGCCCCCGGCTCTTCCTGTCATGCCC  
 6661 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6720  
 L E A H S S S D V T I G P R L F L S C P -  
 CATCGATGTGGACGGCTCGAGAGTGTGGTTACCGACTTGTGGAAGTATTCCATTATCCC  
 6721 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6780  
 I D V D G S R V W F T D L W N Y S I I P -  
 CTATCTCCTGGAAGCCGTCAGAGAAGGACTCCAGCTCTATGGAAGGCGCGCCCCCTGGGA  
 6781 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6840  
 Y L L E A V R E G L Q L Y G R R A P W E -  
 GGATCCTGCCAAGTGGGTGATGGACACATATCCATGGGCAGCCAGCCCACAACAGCACGA  
 6841 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6900  
 D P A K W V M D T Y P W A A S P Q Q H E -  
 GTGGCCTCCCCTGCTGCAGTTACGGCCTGAGGATGTGGGCTTCGACGGCTACTCCATGCC  
 6901 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 6960  
 W P P L L Q L R P E D V G F D G Y S M P -  
 TCGGGAGGGATCGACAAGCAAGCAGATGCCCCCAGTGATGCTGAAGGTGACCCGCTGAT  
 6961 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 7020  
 R E G S T S K Q M P P S D A E G D P L M -  
 GAACATGCTGATGAGGCTGCAGGAGGCAGCCAACTACTCCAGCCCCCAGAGCTATGACAG  
 7021 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 7080  
 N M L M R L Q E A A N Y S S P Q S Y D S -

Fig. 17 (Fortsetzung 7)

CGACTCCAACAGCAACAGCCATCACGATGACATCTTGGACTCCTCTTGGAGTCCACTCT  
7081 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 7140  
D S N S N S H H D D I L D S S L E S T L -  
GTGACAGGGGGCCCGAGCCAGCGCCCTCCTCTTCTCCTCACCGCATTCACCTGCATCC  
7141 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 7200  
\*  
CCCACATCACCCCTGAAGATGACTTCCTGAGCCAGCCCCAGCCACAGCCTTAGAGCTGCG  
7201 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 7260  
GGAACACCGAGACCCCCGTCCTTCAGCCTCGACCTGGGTGCAGGCATCCCGGGCCAGCT  
7261 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 7320  
GCCTGCGGACCGCTTCCTTCCACAGCGAGAAGTGCCTACCTTCTGTTGTACTTTAATTA  
7321 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 7380  
TTGTTTTGCCTTGTTGCTGTGACCTCCCTAAGACACTGAAGATACTTCTCGGGAAAGGAT  
7381 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 7440  
CATCGCCGTTGAAATGAAAAGAGAGACAGAGAGAGAAAAAAGAGAACCCACATGAA  
7441 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 7500  
GCTCTGAAACCAAACAGCATCCTGCCATGAGCTTCCCAGAGACAGAAGAGACTGGAGCAA  
7501 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 7560  
AGTCGGAAACACAGAGAAGCACGGCTTCCCCTCAGCACAGACCCTCCAGACTGGGTCTCA  
7561 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 7620  
GAGCCGTGCCACCCACCCTCCCACACAGCCGGCCACAGGGAGAACTGGTGCTAACCAGGG  
7621 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 7680  
TGCTTGCTTTGGTCACGTTCAACGCACTACAGAGCTACGACACAGGGGAACCTTAGGAGC  
7681 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 7740  
AAATAAACCGTGCTTTCATGTTTTTTAAAAA  
7741 -----+-----+-----+-----+-----+ 7783

Fig. 17 (Fortsetzung 8)

# T3-cDNA-Sequenz und darin kodierte Protein T3 (Isoform 2)

```

AGCAGGGAGAGGGGAGGGAGTGTGCCGTCTCTTCTGCAAGGGCAGTGCCCCAGCCTCAGC
1  -----+-----+-----+-----+-----+ 60
  S R E R G G S V P S L L Q G Q C P S L S -

CACACTTCTGATCTGCAGTCCAACAGACCTTTCTAGCATGCCAAAGAGAACCTGGGGGTG
61  -----+-----+-----+-----+-----+ 120
  H T S D L Q S N R P F * H A K E N L G V -

CCAGGGGGTCCTCAGAGCTCACACTGCACTTGTGGCACCCAAGCGAGTAGCCATCCGTG
121 -----+-----+-----+-----+-----+ 180
  P G G P Q S S H C T C G T H S E * P S V -

AGCCGAGGAAACTGTACACAGATCTACACAGACTGGGCCAATCATTACCTAGCCAAATCC
181 -----+-----+-----+-----+-----+ 240
  S R G N C T Q I Y T D W A N H Y L A K S -

GGCCACAAGCGTCTCATCAAGGATCTCCAGCAAGATGTGACAGATGGCGTCCTCCTGGCC
241 -----+-----+-----+-----+-----+ 300
  G H K R L I K D L Q Q D V T D G V L L A -

CAGATTATCCAGGTTGTGGCAAATGAAAAGATTGAAGACATCAATGGCTGTCCGAAGAAC
301 -----+-----+-----+-----+-----+ 360
  Q I I Q V V A N E K I E D I N G C P K N -

AGATCCCAAATGATTGAAAACATAGATGCCTGCTTGAATTTCTGGCAGCTAAGGGAATA
361 -----+-----+-----+-----+-----+ 420
  R S Q M I E N I D A C L N F L A A K G I -

AACATCCAGGGGCTGTCTGCAGAAGAGATCAGGAATGGAAACCTCAAGGCCATTCTAGGC
421 -----+-----+-----+-----+-----+ 480
  N I Q G L S A E E I R N G N L K A I L G -

CTCTTCTTCAGCCTCTCCCGATACAAGCAGCAGCAGCAGCAGCCCCAGAAGCAGCACCTC
481 -----+-----+-----+-----+-----+ 540
  L F F S L S R Y K Q Q Q Q Q P Q K Q H L -

TCCTCACCTCTGCCGCGCCGCGTATCCCAGGTGGCCGGGGCCCCCTCCAGTGCCAGGCT
541 -----+-----+-----+-----+-----+ 600
  S S P L P P A V S Q V A G A P S Q C Q A -

GGCACCCCTCAGCAGCAGGTGCCAGTCACTCCCCAAGCCCCGTGCCAGCCTCACCAGCCA
601 -----+-----+-----+-----+-----+ 660
  G T P Q Q Q V P V T P Q A P C Q P H Q P -

```

Figur 18



96/124  
T3 Maus cDNA

```
ATGAGAAGAGCCGAACAATGAGTCGGTCAGGCTCCTTCCGGGATGGGTTTGAGGAAGTTC
1  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60
   E K S R T M S R S G S F R D G F E E V H -

ATGGATCCTCCCTGTCCTTGGTTTCCAGCACATCCTCCATCTACTCCACGCCAGAAGAAA
61  -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 120
   G S S L S L V S S T S S I Y S T P E E K -

AATGCCAGTCAGAGATTTCGAAAGCTGAGGCGAGAACTGGATGCCTCCCAGGAAAAGGTGT
121 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 180
   C Q S E I R K L R R E L D A S Q E K V S -

AATGCCAGTCAGAGATTTCGAAAGCTGAGGCGAGACGTGGATGCCTCCCAGGAAAAGGTGT
121 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 180
   C Q S E I R K L R R D V D A S Q E K V S -

CTGCGCTGACTACCCAGCTGACTGCAAATGCTCACCTTGTGGCAGCCTTCGAGCAGAGTC
181 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 240
   A L T T Q L T A N A H L V A A F E Q S L -

TGGGAAACATGACCATCAGGCTACAGAGTTTAACTATGACCGCTGAGCAGAAGGATTCAG
241 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 300
   G N M T I R L Q S L T M T A E Q K D S E -

AACTGAACGAGTTAAGAAAAACCATCGAGCTGCTGAAGAAACAGAATGCAGCTGCCCAGG
301 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 360
   L N E L R K T I E L L K K Q N A A A Q A -

CTGCCATTAATGGAGTGATTAACACGCCAGAGCTCAACTGCAAAGGAAATGGCAGTGCCA
361 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 420
   A I N G V I N T P E L N C K G N G S A R -

GGCTACAGACCTACGCATCCGCAGCAACACTCCTCCGACAGTGTCTCCAGTATCAATAGC
421 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 480
   L Q T Y A S A A T L L R Q C L Q Y Q * R -

GCCACCAGCCACTCAAGTGTG
481 -----+-----+ 501
   H Q P L K C -
```

Figur 19

CAGCCTCTCCAACCGCTCGTA  
S L S N R S

AGCCTCTCCAACCGCTCGTAC  
S L S N R S Y

GCCTCTCCAACCGCTCGTACC  
S L S N R S Y

CCTCTCCAACCGCTCGTACC  
L S N R S Y

CTCTCCAACCGCTCGTACCCT  
L S N R S Y P

TCTCCAACCGCTCGTACCCTC  
L S N R S Y P

CTCCAACCGCTCGTACCCTCT  
S N R S Y P

TCCAACCGCTCGTACCCTCTG  
S N R S Y P L

CCAACCGCTCGTACCCTCTGT  
S N R S Y P L

CAACCGCTCGTACCCTCTGTC  
N R S Y P L

AACCGCTCGTACCCTCTGTCA  
N R S Y P L S

ACCGCTCGTACCCTCTGTCT  
N R S Y P L S

CCGCTCGTACCCTCTGTCTGTC  
R S Y P L S

CGCTCGTACCCTCTGTCTGTCG  
R S Y P L S W

GCTCGTACCCTCTGTCTGTCGGC  
S Y P L S W

CTCGTACCCTCTGTCTGTCGGCG  
S Y P L S W

TCGTACCCTCTGTCTGTCGGCGC  
S Y P L S W R

CGTACCCTCTGTCTGTCGGCGCT  
S Y P L S W R

GTACCCTCTGTCTGTCGGCGCTA  
Y P L S W R

TACCCTCTGTCTGTCGGCGCTAT  
Y P L S W R Y

ACCCTCTGTCTGTCGGCGCTATG  
Y P L S W R Y

CTCCTCCACCTACTCCTCAC  
A S S T Y S S

CTCCTCCACCTACTCCTCACA  
S S T Y S S

TCCTCCACCTACTCCTCACAA  
S S T Y S S Q

CCTCCACCTACTCCTCACAAA  
S S T Y S S Q

CTCCACCTACTCCTCACAAAT  
S T Y S S Q

TCCACCTACTCCTCACAAATC  
S T Y S S Q I

CCACCTACTCCTCACAAATCC  
S T Y S S Q I

CACCTACTCCTCACAAATCCG  
T Y S S Q I

ACCTACTCCTCACAAATCCGG  
T Y S S Q I R

CCTACTCCTCACAAATCCGGA  
T Y S S Q I R

CTACTCCTCACAAATCCGGAA  
Y S S Q I R

TACTCCTCACAAATCCGGAAG  
Y S S Q I R K

ACTCCTCACAAATCCGGAAGC  
Y S S Q I R K

CTCCTCACAAATCCGGAAGCT  
S S Q I R K

TCCTCACAAATCCGGAAGCTT  
S S Q I R K L

CCTCACAAATCCGGAAGCTTC  
S S Q I R K L

CTCACAAATCCGGAAGCTTCG  
S Q I R K L

TCACAAATCCGGAAGCTTCGT  
S Q I R K L R

CACAAATCCGGAAGCTTCGTA  
S Q I R K L R

ACAAATCCGGAAGCTTCGTAG  
Q I R K L R

AGAAGAAAAAAGAGTTGGC  
K K K K S W

GAAGAAAAAAGAGTTGGCT  
K K K K S W

AAGAAAAAAGAGTTGGCTT  
K K K K S W L

AGAAAAAAGAGTTGGCTTC  
K K K K S W L

GAAAAAAGAGTTGGCTTCG  
K K K S W L

AAAAAAGAGTTGGCTTCGA  
K K K S W L R

AAAAAAGAGTTGGCTTCGAA  
K K K S W L R

AAAAAAGAGTTGGCTTCGAAG  
K K S W L R

AAAAAAGAGTTGGCTTCGAAGT  
K K S W L R S

AAAAGAGTTGGCTTCGAAGTT  
K K S W L R S

AAAGAGTTGGCTTCGAAGTTT  
K S W L R S

AAGAGTTGGCTTCGAAGTTTC  
K S W L R S S

AGAGTTGGCTTCGAAGTTCTC  
K S W L R S S

GAGTTGGCTTCGAAGTTCTCT  
S W L R S S

AGTTGGCTTCGAAGTTCTCTC  
S W L R S S F

GTTGGCTTCGAAGTTCTCTCA  
S W L R S S F

TTGGCTTCGAAGTTCTCTCAA  
W L R S S F

TGGCTTCGAAGTTCTCTCAAC  
W L R S S F N

GGCTTCGAAGTTCTCTCAACA  
W L R S S F N

GCTTCGAAGTTCTCTCAACAA  
L R S S F N

CTCCATCAAGTCCTCCACCTC  
S I K S S T

AGTTGGAGGTGGACCTGCTGG  
L E V D L L

ATGACACCCAACCATGGCTTT  
M T P N H G F

TCCATCAAGTCCTCCACCTCG  
S I K S S T S

GTTGGAGGTGGACCTGCTGGA  
L E V D L L

TGACACCCAACCATGGCTTTC  
M T P N H G F

CCATCAAGTCCTCCACCTCGT  
S I K S S T S

TTGGAGGTGGACCTGCTGGAA  
L E V D L L E

GACACCCAACCATGGCTTTCA  
T P N H G F

CATCAAGTCCTCCACCTCGTC  
I K S S T S

TGGAGGTGGACCTGCTGGAAG  
L E V D L L E

ACACCCAACCATGGCTTTTCA  
T P N H G F H

ATCAAGTCCTCCACCTCGTCC  
I K S S T S S

GGAGGTGGACCTGCTGGAAGC  
E V D L L E

CACCCAACCATGGCTTTCACT  
T P N H G F H

TCAAGTCCTCCACCTCGTCTT  
I K S S T S S

GAGGTGGACCTGCTGGAAGCA  
E V D L L E A

ACCCAACCATGGCTTTCACTT  
P N H G F H

CAAGTCCTCCACCTCGTCCTC  
K S S T S S

AGGTGGACCTGCTGGAAGCAG  
E V D L L E A

CCCAACCATGGCTTTCACTTG  
P N H G F H L

AAGTCCTCCACCTCGTCCTCC  
K S S T S S S

GGTGGACCTGCTGGAAGCAGA  
V D L L E A

CCAACCATGGCTTTCACTTGA  
P N H G F H L

AGTCCTCCACCTCGTCCTCCG  
K S S T S S S

GTTGGACCTGCTGGAAGCAGAG  
V D L L E A E

CAACCATGGCTTTCACTTGAG  
N H G F H L

GTCCTCCACCTCGTCCTCCGT  
S S T S S S

TGGACCTGCTGGAAGCAGAGA  
V D L L E A E

AACCATGGCTTTCACTTGAGC  
N H G F H L S

TCCTCCACCTCGTCCTCCGTG  
S S T S S S V

GGACCTGCTGGAAGCAGAGAA  
D L L E A E

ACCATGGCTTTCACTTGAGCT  
N H G F H L S

CCTCCACCTCGTCCTCCGTGG  
S S T S S S V

GACCTGCTGGAAGCAGAGAAT  
D L L E A E N

CCATGGCTTTCACTTGAGCTT  
H G F H L S

CTCCACCTCGTCCTCCGTGGG  
S T S S S V

ACCTGCTGGAAGCAGAGAATG  
D L L E A E N

CATGGCTTTCACTTGAGCTTC  
H G F H L S F

TCCACCTCGTCCTCCGTGGGC  
S T S S S V G

CCTGCTGGAAGCAGAGAATGA  
L L E A E N

ATGGCTTTCACTTGAGCTTCA  
H G F H L S F

CCACCTCGTCCTCCGTGGGCA  
T S S S S V G

CTGCTGGAAGCAGAGAATGAC  
L L E A E N D

TGGCTTTCACTTGAGCTTCAG  
G F H L S F

CACCTCGTCCTCCGTGGGCAC  
T S S S S V G

TGCTGGAAGCAGAGAATGACC  
L L E A E N D

GGCTTTCACTTGAGCTTCAGG  
G F H L S F R

ACCTCGTCCTCCGTGGGCACT  
T S S S S V G G

GCTGGAAGCAGAGAATGACCG  
L E A E N D

GCTTTCACTTGAGCTTCAGGA  
G F H L S F R

CCTCGTCCTCCGTGGGCACTG  
T S S S S V G G

CTGGAAGCAGAGAATGACCGA  
L E A E N D R

CTTTCACTTGAGCTTCAGGAT  
F H L S F R

CTCGTCCTCCGTGGGCACTGA  
S S S S V G G

TGGAAGCAGAGAATGACCGAC  
L E A E N D R

TTTCACTTGAGCTTCAGGATG  
F H L S F R M

TCGTCCTCCGTGGGCACTGAT  
S S S S V G G T

GGAAGCAGAGAATGACCGACT  
E A E N D R

TTCCTTGAGCTTCAGGATGT  
F H L S F R M

CGTCCTCCGTGGGCACTGATG  
S S S S V G G T

GAAGCAGAGAATGACCGACTG  
E A E N D R L

TCACTTGAGCTTCAGGATGTT  
H L S F R M

Fig. 20 (Fortsetzung 1)

TAAAAGGTAAAAATGAAAAAC  
AAAAGGTAAAAATGAAAAACA  
AAAGGTAAAAATGAAAAACAA  
AAGGTAAAAATGAAAAACAAA  
AGGTAAAAATGAAAAACAAA  
GGTAAAAATGAAAAACAAA  
GTAAAAATGAAAAACAAAAC  
TAAAAATGAAAAACAAAACA  
AAAAATGAAAAACAAAACA  
AAAATGAAAAACAAAACAAG  
AAATGAAAAACAAAACAAGC  
AATGAAAAACAAAACAAGCA  
ATGAAAAACAAAACAAGCAA  
TGAAAAACAAAACAAGCAAA  
GAAAAACAAAACAAGCAAAC  
AAAAACAAAACAAGCAAACA  
AAAACAAAACAAGCAAACAA  
AAACAAAACAAGCAAACAAA  
AACAAAACAAGCAAACAAAC  
ACAAAACAAGCAAACAAACA

99/124

CTCTAATTTAACAATGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
CCTCTAATTTAACAATGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
CTCTAATTTAACAATGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
TCTAATTTAACAATGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
CTAATTTAACAATGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
TAATTTAACAATGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
AATTTAACAATGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
ATTTAACAATGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
TTTAACAATGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
TTAACAATGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
TAACAATGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
AACAAATGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
ACAATGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
CAATGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
AATGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
ATGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
TGCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
GCATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
CATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
ATAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA  
TAAGAGTCAATAAACCCCTACTTTTTTAAAAAAA

Fig. 20 (Fortsetzung 2)

ACTGGGCCAATCATTACCTAG  
W A N H Y L  
CTGGGCCAATCATTACCTAGC  
W A N H Y L  
TGGGCCAATCATTACCTAGCC  
W A N H Y L A  
GGGCCAATCATTACCTAGCCA  
W A N H Y L A  
GGCCAATCATTACCTAGCCAA  
A N H Y L A  
GCCAATCATTACCTAGCCAAA  
A N H Y L A K  
CCAATCATTACCTAGCCAAAT  
A N H Y L A K  
CAATCATTACCTAGCCAAATC  
N H Y L A K  
AATCATTACCTAGCCAAATCC  
N H Y L A K S  
ATCATTACCTAGCCAAATCCG  
N H Y L A K S  
TCATTACCTAGCCAAATCCGG  
H Y L A K S  
CATTACCTAGCCAAATCCGGC  
H Y L A K S G  
ATTACCTAGCCAAATCCGGCC  
H Y L A K S G  
TTACCTAGCCAAATCCGGCCA  
Y L A K S G  
TACCTAGCCAAATCCGGCCAC  
Y L A K S G H  
ACCTAGCCAAATCCGGCCACA  
Y L A K S G H  
CCTAGCCAAATCCGGCCACAA  
L A K S G H  
CTAGCCAAATCCGGCCACAAG  
L A K S G H K  
TAGCCAAATCCGGCCACAAGC  
L A K S G H K  
AGCCAAATCCGGCCACAAGCG  
A K S G H K  
GCCAAATCCGGCCACAAGCGT  
A K S G H K R

CGGCCACAAGCGTCTCATCAG  
G H K R L I  
GGCCACAAGCGTCTCATCAGG  
G H K R L I R  
GCCACAAGCGTCTCATCAGGG  
G H K R L I R  
CCACAAGCGTCTCATCAGGGA  
H K R L I R  
CACAAGCGTCTCATCAGGGAT  
H K R L I R D  
ACAAGCGTCTCATCAGGGATC  
H K R L I R D  
CAAGCGTCTCATCAGGGATCT  
K R L I R D  
AAGCGTCTCATCAGGGATCTC  
K R L I R D L  
AGCGTCTCATCAGGGATCTCC  
K R L I R D L  
GCGTCTCATCAGGGATCTCCA  
R L I R D L  
CGTCTCATCAGGGATCTCCAG  
R L I R D L Q  
GTCTCATCAGGGATCTCCAGC  
R L I R D L Q  
TCTCATCAGGGATCTCCAGCA  
L I R D L Q  
CTCATCAGGGATCTCCAGCAA  
L I R D L Q Q  
TCATCAGGGATCTCCAGCAAG  
L I R D L Q Q  
CATCAGGGATCTCCAGCAAGA  
I R D L Q Q  
ATCAGGGATCTCCAGCAAGAT  
I R D L Q Q D  
TCAGGGATCTCCAGCAAGATG  
I R D L Q Q D  
CAGGGATCTCCAGCAAGATGT  
R D L Q Q D  
AGGGATCTCCAGCAAGATGTG  
R D L Q Q D V  
GGGATCTCCAGCAAGATGTGA  
R D L Q Q D V

CTGAAATGCAGTCCAGACTTC  
E M Q S R L  
TGAAATGCAGTCCAGACTTCC  
E M Q S R L  
GAAATGCAGTCCAGACTTCCA  
E M Q S R L P  
AAATGCAGTCCAGACTTCCAG  
E M Q S R L P  
AATGCAGTCCAGACTTCCAGG  
M Q S R L P  
ATGCAGTCCAGACTTCCAGGT  
M Q S R L P G  
TGCAGTCCAGACTTCCAGGTCC  
M Q S R L P G  
GCAGTCCAGACTTCCAGGTCC  
Q S R L P G  
CAGTCCAGACTTCCAGGTCTCT  
Q S R L P G P  
AGTCCAGACTTCCAGGTCTCTA  
Q S R L P G P  
GTCCAGACTTCCAGGTCTCTAC  
S R L P G P  
TCCAGACTTCCAGGTCTCTACC  
S R L P G P T  
CCAGACTTCCAGGTCTCTACCG  
S R L P G P T  
CAGACTTCCAGGTCTCTACCGC  
R L P G P T  
AGACTTCCAGGTCTCTACCGCG  
R L P G P T A  
GACTTCCAGGTCTCTACCGCGA  
R L P G P T A  
ACTTCCAGGTCTCTACCGCGAG  
L P G P T A  
CTTCCAGGTCTCTACCGCGAGG  
L P G P T A R  
TTCCAGGTCTCTACCGCGAGGG  
L P G P T A R  
TCCAGGTCTCTACCGCGAGGGT  
P G P T A R  
CCAGGTCTCTACCGCGAGGGTA  
P G P T A R V

Fig. 20 (Fortsetzung 3)

CGGGGCAGTAGTGTCTGCCAC  
R G S S V C H

GGGGCAGTAGTGTCTGCCACG  
R G S S V C H

GGGCAGTAGTGTCTGCCACGT  
G S S V C H

GGCAGTAGTGTCTGCCACGTG  
G S S V C H V

GCAGTAGTGTCTGCCACGTGG  
G S S V C H V

CAGTAGTGTCTGCCACGTGGA  
S S V C H V

AGTAGTGTCTGCCACGTGGAC  
S S V C H V D

GTAGTGTCTGCCACGTGGACG  
S S V C H V D

AGTAGTGTCTGCCACGTGGACGT  
S V C H V D

AGTGTCTGCCACGTGGACGTG  
S V C H V D V

GTGTCTGCCACGTGGACGTCT  
S V C H V D V

TGTCTGCCACGTGGACGTCTC  
V C H V D V

GTCTGCCACGTGGACGTCTCA  
V C H V D V S

TCTGCCACGTGGACGTCTCAG  
V C H V D V S

CTGCCACGTGGACGTCTCAGA  
C H V D V S

TGCCACGTGGACGTCTCAGAC  
C H V D V S D

GCCACGTGGACGTCTCAGACA  
C H V D V S D

CCACGTGGACGTCTCAGACAA  
H V D V S D

CACGTGGACGTCTCAGACAAG  
H V D V S D K

ACGTGGACGTCTCAGACAAGG  
H V D V S D K

CGTGGACGTCTCAGACAAGGC  
V D V S D K

CACCATGCCAAGGACGAAGG  
T M P R T K

CACCATGCCAAGGACGAAGGC  
T M P R T K

ACCATGCCAAGGACGAAGGCT  
T M P R T K A

CCATGCCAAGGACGAAGGCTT  
T M P R T K A

CATGCCAAGGACGAAGGCTTC  
M P R T K A

ATGCCAAGGACGAAGGCTTCA  
M P R T K A S

TGCCAAGGACGAAGGCTTCAG  
M P R T K A S

GCCAAGGACGAAGGCTTCAGC  
P R T K A S

CCAAGGACGAAGGCTTCAGCC  
P R T K A S A

CAAGGACGAAGGCTTCAGCCC  
P R T K A S A

AAGGACGAAGGCTTCAGCCCC  
R T K A S A

AGGACGAAGGCTTCAGCCCCG  
R T K A S A P

GGACGAAGGCTTCAGCCCCGG  
R T K A S A P

GACGAAGGCTTCAGCCCCGGC  
T K A S A P

ACGAAGGCTTCAGCCCCGGCA  
T K A S A P A

CGAAGGCTTCAGCCCCGGCAG  
T K A S A P A

GAAGGCTTCAGCCCCGGCAGG  
K A S A P A

AAGGCTTCAGCCCCGGCAGGC  
K A S A P A G

AGGCTTCAGCCCCGGCAGGCG  
K A S A P A G

GGCTTCAGCCCCGGCAGGCGC  
A S A P A G

GCTTCAGCCCCGGCAGGCGCA  
A S A P A G A

AGAAGCAGAGTGGTTCCGCCA  
K Q S G S A

GAAGCAGAGTGGTTCCGCCAC  
K Q S G S A

AAGCAGAGTGGTTCCGCCACC  
K Q S G S A T

AGCAGAGTGGTTCCGCCACCG  
K Q S G S A T

GCAGAGTGGTTCCGCCACCGG  
Q S G S A T

CAGAGTGGTTCCGCCACCGGC  
Q S G S A T G

AGAGTGGTTCCGCCACCGGCC  
Q S G S A T G

GAGTGGTTCCGCCACCGGCCT  
S G S A T G

AGTGGTTCCGCCACCGGCCTG  
S G S A T G L

GTGGTTCCGCCACCGGCCTGG  
S G S A T G L

TGGTTCCGCCACCGGCCTGGC  
G S A T G L

GGTTCGCCACCGGCCTGGCC  
G S A T G L A

GTTCCGCCACCGGCCTGGCCA  
G S A T G L A

TTCCGCCACCGGCCTGGCCAT  
S A T G L A

TTCCGCCACCGGCCTGGCCAT  
S A T G L A

TCCGCCACCGGCCTGGCCATG  
S A T G L A M

CCGCCACCGGCCTGGCCATGA  
S A T G L A M

CGCCACCGGCCTGGCCATGAT  
A T G L A M

GCCACCGGCCTGGCCATGATC  
A T G L A M I

CCACCGGCCTGGCCATGATCA  
T G L A M I

CACCGGCCTGGCCATGATCAC  
T G L A M I

ACCGGCCTGGCCATGATCACA  
T G L A M I T

GGTCTGGTCAACCAAACAGAC  
G L V N Q T D

GTCTGGTCAACCAAACAGACA  
G L V N Q T D

TCTGGTCAACCAAACAGACAA  
L V N Q T D

CTGGTCAACCAAACAGACAAG  
L V N Q T D K

TGGTCAACCAAACAGACAAGG  
L V N Q T D K

GGTCAACCAAACAGACAAGGA  
V N Q T D K

GTCAACCAAACAGACAAGGAG  
V N Q T D K E

TCAACCAAACAGACAAGGAGA  
V N Q T D K E

CAACCAAACAGACAAGGAGAA  
N Q T D K E

CCCAAACAGACAAGGAGAAA  
N Q T D K E K

ACCAAACAGACAAGGAGAAAAG  
N Q T D K E K

CCAAACAGACAAGGAGAAAAGG  
Q T D K E K

CAAACAGACAAGGAGAAAAGGK  
Q T D K E K G

AAACAGACAAGGAGAAAAGGCA  
Q T D K E K G

AACAGACAAGGAGAAAAGGCAT  
T D K E K G

ACAGACAAGGAGAAAAGGCATC  
T D K E K G I

CAGACAAGGAGAAAAGGCATCT  
T D K E K G I

ACAAGGAGAAAAGGCATCTC  
D K E K G I

GACAAGGAGAAAAGGCATCTCA  
D K E K G I S

ACAAGGAGAAAAGGCATCTCAT  
D K E K G I S

CAAGGAGAAAAGGCATCTCATC  
K E K G I S

TCATGGATCCTCACTCTCCT  
H G S S L S

TCATGGATCCTCACTCTCCTT  
H G S S L S

CATGGATCCTCACTCTCCTTG  
H G S S L S L

ATGGATCCTCACTCTCCTTGG  
H G S S L S L

TGGATCCTCACTCTCCTTGGT  
G S S L S L

GGATCCTCACTCTCCTTGGTT  
G S S L S L V

GATCCTCACTCTCCTTGGTTT  
G S S L S L V

ATCCTCACTCTCCTTGGTTTC  
S S L S L V

TCCTCACTCTCCTTGGTTTCC  
S S L S L V S

CCTCACTCTCCTTGGTTTCCA  
S S L S L V S

CTCACTCTCCTTGGTTTCCAG  
S L S L V S

TCACTCTCCTTGGTTTCCAGC  
S L S L V S S

CACTCTCCTTGGTTTCCAGCA  
S L S L V S S

ACTCTCCTTGGTTTCCAGCAC  
L S L V S S

CTCTCCTTGGTTTCCAGCACA  
L S L V S S T

TCTCCTTGGTTTCCAGCACAT  
L S L V S S T

CTCCTTGGTTTCCAGCACATC  
S L V S S T

TCCTTGGTTTCCAGCACATCG  
S L V S S T S

CCTTGGTTTCCAGCACATCGT  
S L V S S T S

CTTGGTTTCCAGCACATCGTC  
L V S S T S

TTGGTTTCCAGCACATCGTCA  
L V S S T S S

TCCTTGGTTTCCAGCACATC  
S L V S S T

TCCTTGGTTTCCAGCACATCG  
S L V S S T S

CCTTGGTTTCCAGCACATCGT  
S L V S S T S

CTTGGTTTCCAGCACATCGTC  
L V S S T S

TTGGTTTCCAGCACATCGTCA  
L V S S T S S

TGGTTTCCAGCACATCGTCAG  
L V S S T S S

GGTTTCCAGCACATCGTCAGT  
V S S T S S

GTTTCCAGCACATCGTCAGTT  
V S S T S S V

TTTCCAGCACATCGTCAGTTT  
V S S T S S V

TTCCAGCACATCGTCAGTTTA  
S S T S S V

TCCAGCACATCGTCAGTTTAT  
S S T S S V Y

CCAGCACATCGTCAGTTTATT  
S S T S S V Y

CAGCACATCGTCAGTTTATTCT  
S T S S V Y

AGCACATCGTCAGTTTATTCT  
S T S S V Y S

GCACATCGTCAGTTTATTCTA  
S T S S V Y S

CACATCGTCAGTTTATTCTAC  
T S S V Y S

ACATCGTCAGTTTATTCTACA  
T S S V Y S T

CATCGTCAGTTTATTCTACAC  
T S S V Y S T

ATCGTCAGTTTATTCTACACC  
S S V Y S T

TCGTCAGTTTATTCTACACCA  
S S V Y S T P

CGTCAGTTTATTCTACACCAG  
S S V Y S T P

T3

GGAAGAACTGGGTCAATGAGTTACGCAGCTCC  
K N W V N E L R S S

Fig. 20 (Fortsetzung 5)

T3

AAGAAGAAGAGGAAGAAGAACTGGGTCAATGAGTTACGCAGCTCCTTCAAG  
K K K R K N W V N E L R S S F K

103/124

T3

TCTCTAATTTTCAAGATGCATGGATA

T3

AGGAGATGAAGCTGACAGATATCCGCTTAGAAGCTCT

T3

GATTCCAGACCACACGTCTTTCTTATCG

Fig. 20 (Fortsetzung 6)



Anmerkung: Beim Alignment wurde der N-Terminus von Protein T2 weggelassen, da dieser keine signifikante Homologie zu Protein T und Protein T3 aufweist.

```

T   ---MDLSSEMNRHGKNPVSHKLEDQK-----KIYTDWANHYLAKSGHKRLIKDLQ      60
T3  NQPERLNSQVLQGLQEPAGEGLPLRKSGSVENGFDTOIYTDWANHYLAKSGHKRLIRDLO
T2  -----
      * * . . . *      *      *      .*****.***

T   QDIADGVLLAEIIQIIANEKVEDINGCPRSQSQMIENVDVCLSFLAARGVNVQGLSAEEI    120
T3  QDVTDGVLLAQIIQVVANEKIEDINGCPKNRSQMIENIDACLNFLAAKGINIQGLSAEEI
T2  -----
      **..*****.***..****.*****.*****.* ** ****.*.*.*****

T   RNGNLKAILGLFFSLSRYKQQQ-HHQQQYYQS-----LVELQQRV      180
T3  RNGNLKAILGLFFSLSRYKQQQQQPQKQHLSSPLPPAVSQVAGAPSQCQAGTPQQQVPVT
T2  -----
      *****.***.***.***.***.***.***.***.***.***.***.***

T   HASP-----PSEASQAKTQQDMQSRLPGP-SRVPAAGSSSKVQGASNLN--RRSQSFNSI    240
T3  PQAPCQPHQPAPHQQSKAQAEQMSRLPGPTARVSAAGSEAKTRGGSTTANNRRSQSFNNY
T2  -----
      . *      * .      * . * . ***** . ** ***** . * . * . *****

T   DKNK-----PP-----N-----      300
T3  DKSKPVTSPPPPPSSHEKEPLASSASSHPGMSDNAPASLESGSSSTPTNCSTSSAIPQPG
T2  -----
      ** *      **

T   -----N-----      360
T3  AATKPWRSKSLSVKHSATVSMLSVKPPGPEAPRPTPEAMKPAPNNQKSMLEKLKLFNSKG
T2  -----
      *

T   -----      420
T3  GSKAGEGPGSRDTSCERLETLPSEEESELEAASRMLTTVGPASSSPKIALKGIAQRTFS
T2  -----

T   --YAN-----GNEK-----      480
T3  RALTNKKSSLKGNEKEKEKQQREKDKEKSKDLAKRASVTERLDLKEEPKEDPSGAAPPEM
T2  -----
      . *      ****

T   -----      540
T3  PKKSSKIASFIPKGGKLNSAKKEPMAPSHSGIPKPGMKSMGKSPSAPAPSKEGERSRSG
T2  -----

T   -----      600
T3  KLSSGLPQQKPQLDGRHSSSSSSSLASSEGGKPGGTTLNHSISSQTVSGSVGTTQTTGSNT
T2  -----

```

Fig. 21

T ----- 660  
T3 VSVQLPQPQQYNHPNTA PFLYRSQTDTEGNVTAESSSTGVSVEP TKTGQPALE  
T2 -----

T ---GEDPETRRMRTVKNIADLRQNLEETMSSLRGTQISHSTLETTFDSTVTTEVNGRTIP 720  
T3 ELTGEDPEARRLRTVKNIADLRQNLEETMSSLRGTQVTHSTLETTFDTNVTTEMSGRSIL  
T2 -----DPESQRKRTVQNVLDLRQNLEETMSSLRGSQVTHSSLEMTCYD--SDDANPRSVS  
\*\*\*\*\*. \* \*\*\*\*. \* \*\*\*\*\*. \* . \* . \* . \*

T NLTSRPTPMTWRLGQACPRLOAGDAPSLGAGYP-RSGTSRFIHTDPSRFMYTTPLRRAAV 780  
T3 SLTGRPTPLSWRLGQSSPRLQAGDAPSMGNGYPPRANASRFINTESGRYVYSAPLRRQLA  
T2 SLSNRSYPLSWRYGQSSPRLQAGDAPSVGGSCRSEGTPAWYMHGERAHYSHTMPMR--SP  
\* . \* \* . \* . \* . \* . \* . \* . \* . \* . \* . \*

T SRLGNMSQIDMSEKA-SSDLMS-SEVDVGGYMSDGDILGKSLRTDDINSGYMTDGGGLNL 840  
T3 SRGSSVCHVDVSDKA-GDEMDLEGISMDAPGYMSDGDVLSKNIRTDDITSGYMTDGGGLGL  
T2 SKLSHISRLELVESLDSDEVDLK-----SGYMSDSDLMGKMTMEDDD---ITTG----  
\* . . . . . \* . \*\*\*\*\* \* . \* . \* . \* . \*

T YTRSLNRIPD-TATSRDIIQRGVHDVTVDADSWDDSSSVSSGLSDTLNISTDDLNTTSS 900  
T3 YTRRLNRLPDGMAVVRETLQRNTSLGLGDADSWDDSSSVSSGISDTIDNLSTDDINTSSS  
T2 -----WDESSSISSGLSDASDNLSSEEFNASSS  
\* . \* . \* . \* . \* . \* . \* . \* . \* . \*

T VSSYSNITVPSRKN--TQLRTDSEKRSTTDET--WDSP--EELKKPE--EDFDSHG DAG- 960  
T3 ISSYANTPASSRKN--LDVQTD AEKHSQVERNSLWSG--DDVKKSDGGSDSGIKMEPG-  
T2 LNSLPSTPTASRRNSTIVLRTDSEKRSLAESGLSWFSESEEKAPKKLEYDSGLKMEPGT  
. \* \* . \* . \* . \* . \* . \* . \*

T GKWKTVSSGLPEDPEK-AGQKASLSVSQTGSWRRGMSAQGGAPS---RQKAGTSALKTP- 1020  
T3 SKWRRNP SDVSDSDKSTSGKKNPVISQTGSWRRGMTAQVGITMPRTKASAPAGALKTPG  
T2 SKWRRERPESCDDSSKG GELKKPISLGHGSLKKGKTPPVAVTSP--ITHTAQSALKVAG  
\* . \* . \* . \* . \* . \* . \* . \*

T -GKTDDAKASEKGKAPLKGSSLQRSPSDAGKSSGDEGKK--PPSGIGRSTATSSFGFKKP 1080  
T3 TGKTDDAKVSEKGR LSPKASQVKRSPSDAGRSSGDESKKPLPSSSRTPTANANSFGFKKQ  
T2 ---KPEGKATDKGKLAVKNTGLQRSSSDAGRDR L SDAKK--PPSGIARPSTSGSFGYKKP  
. \* \* . \* . \* . \* . \* . \* . \*

T SG-VGSSAMITSSGATITSGSATLGKIPKSA AIGGKSNAGRKTSLDGSQNQDDVVLHVSS 1140  
T3 SGSATGLAMITASGVTVTSRSATLGKIPKSSALVSRS-AGRKSSMDGAQNQDDGYLALSS  
T2 PP-ATGTATVMQTG-----GSATLSKI QSSGIPVKPVNGRKTSLDVSNSAEPGFLAPGA  
\* . \* . \* . \* . \* . \* . \* . \*

T KTTLOQYRSLPRPSKSSTSGIPGR-GGHRSTSSID-SNVSSKSAGATT SKLREPTKIGSG 1200  
T3 RTNLOQYRSLPRPSKSNR--NG--AGNRSTSSID-SNISSKSAGLPV PKLREPSKTALG  
T2 RSNIQYRSLPRPAKSSSMSVTGGRGGPRPVSSSIDPSLLSTKQGGLTPSRLKEPTKVASG  
\* . \* . \* . \* . \* . \* . \* . \*

T RSSPVTVNQTDKEKEKVAVSDSESVSLSG-SPKSSPTSASACG-AQGLRQPGSKYPDIAS 1260  
T3 SSLPGLVNQTDKEKG--ISSDNESVASCN-SVKVNPAAPVSSPAQTS LQPGAKYPDVAS  
T2 RTTPAPVNQTDREKE---KAKAKAVALDSDNISLKSIGSPESTPKNQASHPTATKLAELP  
. \* \* . \* . \* . \* . \*

T PTFRRLFGAKAGGKSASAPNTEGVKSSSVMPSPSTTLARQGSLESPSSGTGSMGSAGGLS 1320  
T3 PTLRRLFGGKP-TKQVPIATAENMKNSVVISNPHATMTQQGNLDSPS-GSGVLS-----S  
T2 PTPLRAT-AKSFVKPPSLANLDKVN-SNSLDLPSSSDTTHASKVPDLHATSSAS-----  
\* . \* . \* . \* . \* . \*

T GSSSPLFNKPSDLTTDVIHSLASSPASVHSFTSGGLVWAANMSSSSKSDTPSYQS 1380  
 T3 GSSSPLYSKNVDLN-----QSPLASSPSSAHSAPSNSLTWGTNASSSSSAVSKDGLGFQS  
 T2 --GGPLPS-----CFTPSPAPILNINSASFSSQGLELMSGFVSPKETRMYPK  
 \*\* . \*\* . \* . \* . \* .  
  
 T MTSLHTSSESIDLPLS-----HHGSLSGLTTG-----THEVQSLLMRTGSRVSTLSES-- 1440  
 T3 VSSLHTSCESIDISLSSGGVPSHNSSTGLIASS-----KDDSLTPFVRTNSVKTTLSLSEPL  
 T2 LSGLHRSMESLQMPMSLPSAFPSSTPVPTPPAPPAAPTEETEELTWGSPRAGQLDS--  
 .. \*\* \* \*\* . . \* . . . \* . . \*  
  
 T -----MQLDRNTLPKKGLRYTPSSRQANQEEGKEWLRSHSTGGL 1500  
 T3 SSPAASPFCRSTLPRKQDSDPHLDRNTLPKKGLRYTPTSQRLTQEDAKEWLRSHSAGGL  
 T2 -----NQRDRNTLPKKGLRYQLQS-----QEETKERRHSHTIGGL  
 . \*\*\*\*\* \* \*\* . \*\* . \*\* . \*\*  
  
 T QDTGNQSPLVSPSAMSSSAAGKYHFSNLVSPTNLSQFNLPGPSMMRSNSIPAQDSSFDLY 1560  
 T3 QDTAANSFSSGSSVTSPSGTRFNFSQLASPTTVTQMSLSNPTMLRTHSLSNADGQYDPY  
 T2 PESDDQSELPSPPALPMSLSAKGQLTNIVSPTAAT-----TPRITRSNSIPTHEAAFELY  
 . . \* \* . . . . . \*\* . \* . \* . . . \*  
  
 T DDSQLCGSATSLEERPRAISHSGSFRDSMEEVHGSSLSLVSTSSLYSTAEKKAHSEQIH 1620  
 T3 TDSRFRNSSMSLDEKSRTMSRSGSFRDGFEEVHGSSLSLVSTSSVYSTPEEKQSE-IR  
 T2 SGSQMG-STLSLAERPCKMIRSGSFRDPTDDVHGSVLSLASSASSTYSSAEERMQSEQIR  
 \* . \* . \*\* \* . . . \*\*\*\*\* . \*\*\*\*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* . \*\* . \*\* .  
  
 T KLRRELVASQEKVATLTSQLSANAHLVAAFEKSLGNMTGRLQSLTMTAEQKESELIELRE 1680  
 T3 KLRRELDASQEKVSALTTLTANAHLVAAFEQSLGNMTIRLQSLTMTAEQKDESELNELRK  
 T2 KLRRELESSQEKVATLTSQLSANANLVAAFEQSLVNMTSRLRHLAETAEEKDTELLDLRE  
 \*\*\*\*\* . \*\*\*\*\* . \*\* . \*\* . \*\* . \*\* . \*\* . \*\* . \*\* . \*\* .  
  
 T TIEMLKQNSAAQAAIQGALNGPDHPPK-----DLRIRROHSSSESVSSINSATSHSS 1740  
 T3 TIELLKKQNAQAQAAINGVINTPELNCKGNGTAQSADLRIRROHSSDSVSSINSATSHSS  
 T2 TIDFLKKKNSEAQAVIQGALNASETPK-----ELRIKRONSSDSISSLSNITSHSS  
 \*\* . \*\* . \* . \*\* \* . \* . \* . \* . \*\*\*\*\* . \*\* . \*\* .  
  
 T IGSGNDADSKKKKKKNWL---RSSFKQAFGKKKSTKPPSSHSIEELT--DSSLPASPKL 1800  
 T3 VGSNIESDSKKKKRKNWVNELRSSFKQAFGKKKSPKSASSHSIEEMT--DSSLPSSPKL  
 T2 IGSSKDADAKKKKKKSWL---RSSFNKAFSIKKGPKSASSYSIEEIATPDSSAPSSPKL  
 . \*\* . . . \*\*\*\*\* . \* . \*\*\*\*\* . \*\* \* \* \* \* \* . \*\* . \*\*\*\*\*  
  
 T PHNAGDCGSASMKPSQSASAIPECTEA-----EAEIILQLKSELRE 1860  
 T3 PHNGSTGSTPLLRNHSNSLISECMD-----EAETVMQLRNELRD  
 T2 QHGSTETASPSIKSSTSSSVGTDVTEGPAHPAPHTRLFHANEEEEPEKKEVSELSELWE  
 \* . . . \* \* \* . . . \* . . . \*\* .  
  
 T KELKLTDIRLEALSSAHHLQIREAMNRMQNEIEILKAENDRLKAETGNTAKPTRPPSES 1920  
 T3 KEMKLTDIRLEALSSAHQLDQLREAMNRMQSEIEKLKAENDRLKSES-QGSGCSRAPSQV  
 T2 KEMKLTDIRLEALNSAHQLDQLRETMHNMQLEVDLLEAENDRLKVAP--GPSSGSTPGQV  
 \*\* . \*\*\*\*\* \*\* . \*\* . \*\* . \* . \* . \* . \*\*\*\*\* \* .  
  
 T SSSTSSSSSRQSLGLSLNNLNITEAVSSDILLDDAGDATGHKDG-RSVKIIIVSISKGYGR 1980  
 T3 SISAS---PRQSMGLSQHSLNLTESTSLDMLLDDTGECSARKEGGRHVIVVSFQEEMKW  
 T2 PGSSALSSPRRSLGLALTHSFGPSLADTDLSPMDGISTCGPKEE-VTLRVVVRMPPQHII  
 \* . . \* . \* . \* . \* . \* . \* . \* . \* .

Fig. 21 (Fortsetzg. 2)

T	AKDQKSQAYLIGSIGVSGHWDVLDGVIRRLFKEYVFRIDTSTSLGI	CIASYCIGD	2040
T3	KEDSRPHLFLIGCIGVSGHWDVLDGVVRRLFKEYIIHVDPVSQLG	DSVLGYSIGE	
T2	KGDLKQQEFFLGCSKVS	GKVDWKMLDEAVFQVKDYISKMDPASTLGLSTESIHGYSISH	
	* . . . . * . **** * . ** . . . . * . . . . * . . . . * . . . . *		
T	LIRSHNLEVPPELLPCGYLVGDNNIITVNLKGVEENSLDSFVFDTLIPKPITQRYFNLLME		2100
T3	IKRSNTSETPELLPCGYLVGENTTISVTVKGLAENSLDSLVSFESLIPKPILQRYVSLLE		
T2	VKRVLDAEPPMPPCRRGVNN--ISVSLKGLKEKCVDSLVSFETLIPKPMQHYISLLK		
	. * . . . * . . . . * . . . . * . . . . * . . . . * . . . . *		
T	HHRIILSGPSGTGKTYLANKLAEYVITKSGRKKTEDAIATFNVDHKSSKELQQYLANLAE		2160
T3	HHRIILSGPSGTGKTYLANRLSEYIVLREGRELTGVIATFNVDHKSSKELRQYLSNLAD		
T2	HRRLVLSGPSGTGKTYLTNRLAEYLVERSGREVTEGIVSTFNMHQQSCDKLQLYLSNLAN		
	* . . . . * . . . . * . . . . * . . . . * . . . . * . . . . *		
T	QCSADNNGVELPVVIIIDNLHHVGSLS	DIFNGFLNCKYKCPYIIGTMNQGVSSSPNLEL	2220
T3	QCSENNAVDMPLVIIIDNLHHVSSLGEIFNGLLNCKYHKCPYIIGTMNQATSSTPNLQL		
T2	QIDRETGIGDVPLVILLDDLSEAGSISELVNGALTCKYHKCPYIIGTTNQPVKMTPNHGF		
	* . . . . * . . . . * . . . . * . . . . * . . . . * . . . . *		
T	HHNFRWVLCANHTEPVKGF	FLGRYLRRKLIEIEIERNIRNNDLVKIIDWIPKTHHHLNSFL	2280
T3	HHNFRWVLCANHTEPVKGF	FLGRFLRRKLMETEISGRVRNMELVKIIDWIPKVWHHLNRFL	
T2	HLSFRMLTFSNNVEPANGFLVRYLRRKLVESDSDINANKEELLRVLDWVPKLWYHLHTFL		
	* . . . . * . . . . * . . . . * . . . . * . . . . * . . . . *		
T	ETHSSSDVTIGPRFLPCPMDVEGSRVWFMDLWNYSLVPYILEAVREGLQMYGKRTPWED		2340
T3	EAHSSSDVTIGPRFLSCPIDVDGSRVWFTDLWNYSIIPYLLEAVREGLQLYGRRAPWED		
T2	EKHSTSDFLIGPCFFLSCPIGIEDFRTWFIDLWNNSIIPYLQEGAKDGIKVHGQKA	AWED	
	* . . . . * . . . . * . . . . * . . . . * . . . . * . . . . *		
T	PSKWVLDTYPWSSATLPQESPALLQLRPEDVGYESCTSTKEATTSKHIPQTDTEGDPLMN		2400
T3	PAKWVMDTYPWAASPPQHEWPPLLQLRPEDVGFDGYSMPREGSTSKQMPPSDAEGDPLMN		
T2	PVEWVRDTPWPSAQDQSK--LYHLPPTVGP	PHSIASPPEDRTVKDSTPSSLDSDPLMA	
	* . . . . * . . . . * . . . . * . . . . * . . . . * . . . . *		
T	MLMKLQEAANYSS	TQSCDSES--TSHHEDILDSSLESTL	
T3	MLMRLQEAANYSS	PQSYDSDSNSNSHHDDILDSSLESTL	
T2	MLLKLQEAANYIE--SPDRET-----	ILDPNLQATL	
	* . . . . * . . . . * . . . . * . . . . * . . . . * . . . . *		

Figur 21 (Fortsetzg. 3)

## Alignment des T-Proteins mit POM121-Protein

	10	20	30	40	50	60
T-Protein POM121	MDLSSEMNRHGKNPVSHKLEDQKKIYTDWANHYLAKSGHKRLIKDLQQDIADGVLLAEII -----					
T-Protein POM121	QIIANEKVEDINGCPRSQSQMIENVDVCLSFLAARGVNVQGLSAEEIRNGNLKAILGLFF ---MSPAAAAADGGERRRP-----PLGVREGRGR-TRGCGGPAGAAALGLALLGLAL * *                   *       **       *                   * .***					
T-Protein POM121	SLSRYKQQQHHQQYYQSLVELQQRVTHASPPSEASQAKTQQDMQSRLPGPSRVPAAGSS YLV-----P---AAAALAWLAVGASAAWGLSREPRGP-- *                   . * . *                   * * * *					
T-Protein M121	SKVQGASNLNRRSQSFNSIDKNKPPNYANGNEKGEDPETRRMRTVKNIADLRQNLEETMS ---RGLSSSFVRESR-----RHPRPALTASPLPAKSP-----VNGSLCEPRS * *       * *                   . .       *                   *                   * * * *					
T-Protein POM121	SLRGTQISHSTLETTFDSTVTTEVNGRTIPNLTSRPTPMTWRLGQACPRLOAGDAPSLGA PLGGPDPAEILLMGSYL-----KPGPPEPALPD-PRDRPGRPPPSRS * *       .       *       .                   . * *       * *       * *       * *       .					
T-Protein POM121	GYPRSGTSRFIHTDPSRFMYTTPLRRAAVSRLGNMSQIDMSEKASSDLMSSEVDVGGYM PPSSSTAQRVHHVYP---ALPTPLLRPSR-----PPHRDCGPIS * .       * *       *                   *** *                   * *       .					
T-Protein POM121	SDGDILGKSLRTDDINSGYMTDGGNLNLYTRSLNRIPTATSRDIIQRGVHDVTVDADSWD SRFVITPR-RRYPIQQAQYSLLGALPTVCWNGGHKKAVLSARNS-RMVCSPVTVRIAPPD * *       .       *       . .       * *       * *       . .       . . *       .       ***       .					
Protein POM121	DSSSVSSGLSDTLDNISTDDLNTTSSVSSYSNITVPSRKNTQLRTDSEKRSTTDETWDSP -----SKLFRSPMPEQILSTTLSSPSSNAPDPCAKETVLNALKEKKRTVAEEDQ- *                   . .       . . *       * *       * .       * *       * *       * *       .					
T-Protein POM121	EELKKPEEDFDSHGDAGGKWKTVSSGLPEDPEKAGQKASLSVSQTGSWRRGMSAQQGAPS LHLDGQENKRRRHDSG-----SGHSAFEPLVANGVPAAFVPKPGSLKRSLASQSSDDH *       *       *       . *                   *       * *       .       * *       * *       . . . *					
T-Protein POM121	RQK-AGTSALKTPGKTDDAKASEKGK-APLKGSSLQSPSDAGKSSGDEGKPPSGIGRS LNKRSRTSSVSSLTSTCTGGIPSSRNAITSSYSSTRGVSQWLKRSR-PTSSPFSSPASS . * . * * .       *                   .       *       *       *       * *       * *       * *       .					
T-Protein POM121	TATSSFGFKPSGVGSSAMITSSGATITSGSATLGKIPKSAAGGKSNAGRKTSLDGSQN RSQTPERPAKKTREEEPCHQSSSAPLVTDKESPGKVTDPATGKQQLWTSPTPGSSG . .                   *       .       . * * *       .       *                   * *       .       * * .					
T-Protein POM121	QDDVVLHVSSKITTLQYRSLRPRSKSSTSGIPGRGCHRSSTSSIDSNVSSKSAGATTSLR QRKRKIQLLPSRRGDQLTLPPP-----P---ELG--YSITAEDLDMERR---AS---LQ *       . . .                   * * *                   *       *       . .       *       .       * .					

Fig. 22

T-Protein  
POM121 EPTKIGSGRSSPVTVNQTDKEKEKVAVSDSESVLSGSPKSSPTSASACGAQGLRQPGSK  
WFKVLEDKTDASTPATDTSP---ATSPFFTLTL---P---TVGPAASPAPSLPAPSS-  
\* . . . . . \* \* . . . \* \* . . . . . \* \* . . . \* \* . . .

T-Protein  
POM121 YPDIASPTFRRLFGAKAGGKSASAPNTEGVKSSSVMPSPSTTLARQGSLESPSSGTGSMG  
-----NPLLESLLKMQESPAPSSSEPPE--AATVAAPSPPKTFSLLAPLVSP-----  
\* \* . . . \* . . . \* \* . . . \* \* . . . \* \* . . .

T-Protein  
POM121 SAGGLSGSSSPLFNKPSDLTTDVISLSHSLASSPASVHSFTSGGLVWAANMSSSSAGSKD  
----LTG---PLASTSSDSKPTTTTFLGLASASSATPLTDTKAPGVSQAQLCVSTPAATAP  
\* . \* \* \* \* \* . \* \* \* . . . \* . \* . . .

T-Protein  
POM121 TPSYQSMSTSLHTSSESIDLPLSHHGSLSGLTTGTHEVQSLLMRTGSRVSTLSESMQLDRN  
SP-----TPASTLFGMLSPPASSSSLATPGPACASPMFKPIFATPKSE----SDN  
\* . . . . \* \* \* \* \* . . . . . \* \* . . .

T-Protein  
POM121 TLPKKGLRYTPSSRQANQEEGKEWLRSHSTGGLODTGNQSPLVSPSAMSSSAAGKYHFSN  
PLP-----TSSSAATTTTASTALPTTATATAHTFKPIFESVEPFAAMP-----  
\* \* \* \* \* . . . . . \* \* \* . . .

T-Protein  
POM121 LVSPTNLSQFNLPGPSMMRSNSIPAQDSSFDLYDDSQLCGSATSLEERPRAISHSGSFRD  
LSPPFSLKQTTAPATTAATSAPLLTG-----L-----GTATST-----VATGTTAS  
\* \* \* \* . \* . . . \* . . . \* \* \* . . .

T-Protein  
POM121 SMEEVHGSSLSLVSTSSLYSTAEKAHSEQIHKLRELVASQEKVATLTSQLSANAHLV  
ASKPVFGFGVTTAASTASTIAS-----TSQSILFGGAPPVTASSAPALASIFQFGKPLA  
\* \* . . . \* \* . . . \* . . . \* \* . . .

T-Protein  
POM121 AAFEKSLGNMTGRLQSLTMTAEQKESELIETIEMLKQNSAAQAAIQGALNGPDHPP  
PAASVAGTSFSQSLASSAQTAASNSS--GGFSGFGGTLTTSTAPATTSTOPTLTFSNTVT  
\* . . . \* \* . \* \* . \* . . . \* . . . \* . . .

T-Protein  
POM121 KDLRIRRHSSSE-SVSSINSATSHSSIGSGNDADSKKKKKCNWLRSSFQAFGKKKSTK-  
PTFNIPFSASAKPALPTYPGANSQPTFG-ATDGATKP-----ALAPSFSSFTFGNSVAS  
\* \* . . . \* \* . . . \* \* . . . \* \* . . .

T-Protein  
POM121 PPSSHSDIEELTDSSLPASPKLPENAGDCGSASMKPSQSASAIPECTEAEAEIILQKSE  
APSAAPAPAAFGGAAQPAFGGLKASASTFG----TPASTQPAFGSTTS-----VFSFGSA  
\* \* . . . \* \* . \* \* . \* . . . \* . . .

T-Protein  
POM121 LREKELKLTDIRLEALSSAHLDQIREAMNRMONEIEILKAENDRLKAETGNTAKPTRPP  
TTS-----GFGAAAATTQTHSGS-----SSSLFGSSTPS-PF  
\* \* . . . \* . . . . . \* . . . . .

T-Protein  
POM121 SESSSSTSSSSSRQSLGLSLNNLNITEAVSSDILLDDAGDATGHKDGSRVKIIVSISKGY  
TFGGSAAAPAGG---GFGLSATPGTGSTSGTFSFGSGQSGT---TGTTTSPFGSLSQNT  
\* . . . . \* \* . \* \* . \* . . . \* . . .

T-Protein  
POM121 GRAKDQKSQAYLIGSIGVSGKTKWDVLDGVIRRLFKYVFRIDTSTSLGLSSDCIASYCI  
LGAPSQSS--PFAFSVGSTPESKP-----VFGGTSTPTFGQSAPAPG---V  
\* \* \* \* \* . . . . . \* \* . . . \* \* . . .

Fig. 22 (Forsetzg. 1)

T-Protein  
POM121

GDLIRSHNLEVPELLEPCGYLVGDNNIITVNLKGVEENSLDSFVFDTLIPKPITORYFNLL  
GTTGSSLSFGAPSTPAQGFVG-----VGPFSGGAPSFSIGAGSKTPGARQRLQAR  
\* \* \* \* \*

T-Protein  
POM121

MEHHRIILSGPSGTGKTYLANKLAEYVITKSGRKKTEDAIATFNVDHKSSKELQQYLANL  
RQHTTRKK-----  
\* \*

T-Protein  
POM121

AEQCSADNNGVELPVVVIILDNLHHVGSLSDFNGFLNCKYNKCPYIIGTMNQGVSSSPNL  
-----

T-Protein  
POM121

ELHENFRWVLCANHTEPVKGFGLGRYLRRKLEIBIERNIRNNDLVKIIDWIPKTWHHLNS  
-----

T-Protein  
POM121

FLETHSSSDVTIGPRLFLPCPMDVEGSRVWFMDLWNYSLVPIILEAVREGLOMYGKRTPW  
-----

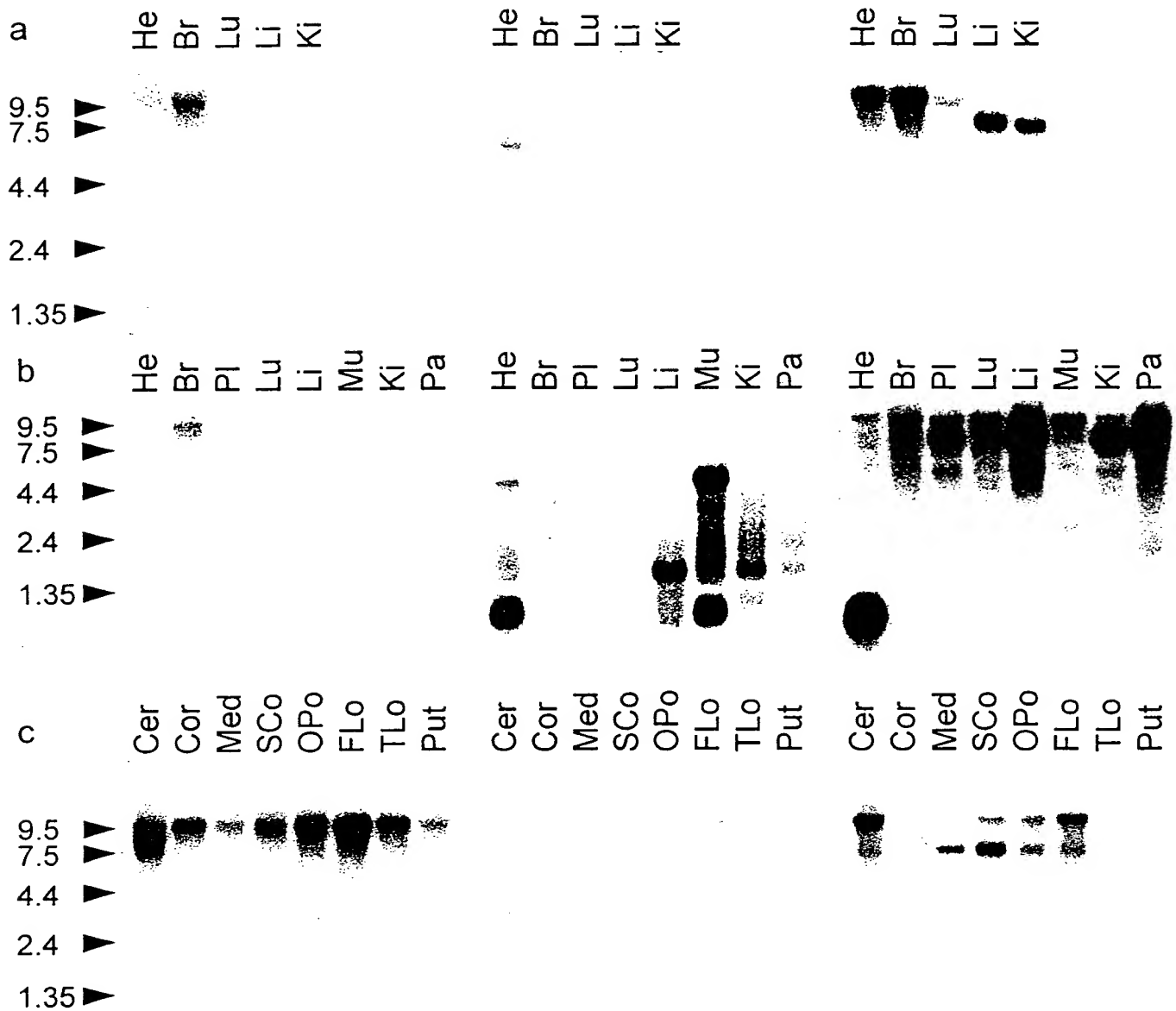
T-Protein  
POM121

EDPSKWVLDTYPWSSATLPQESPALLQLRPEDVGYESCTSTKEATTSKHIPQTDTEGDPL  
-----

T-Protein  
POM121

MNMLMKLQEAANYSSSTQSCDSESTSHHEDILDSSLESTL  
-----

Fig. 22 (Fortsetzg. 2)



### Expression der Familie der T-Gene.

a fötale Gewebe: a links T-Gen; a mitte T2-Gen; a rechts T3-Gen. He = Herz; Br = Brain; Lu = Lunge; Li = Leber; Ki = Niere

b adulte Gewebe: b links T-Gen; b mitte T2-Gen; b rechts T3-Gen. He = Herz; Br = Brain; Pl = Plazenta; Lunge; Li = Leber; Mu = Skelettmuskel; Ki = Niere; Pa = Pankreas

c adulte Hirnregionen: c links T-Gen; c mitte T2-Gen; c rechts T3-Gen. Cer = Cerebellum; Cor = Cerebral Cortex; Med = Medulla; SCo = Spinal Cord; OPo = Occipital Pole; FLo = Frontal Lobe; TLo = Temporal Lobe; Put = Putamen

Fig. 23



Fig. 24

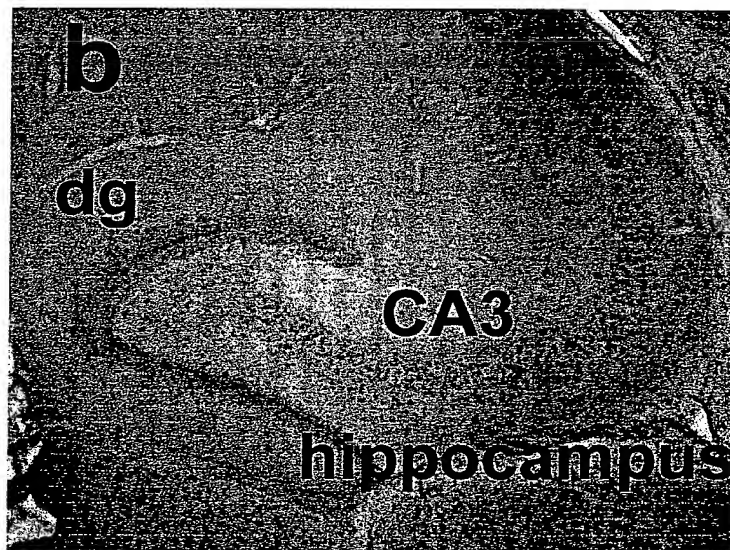
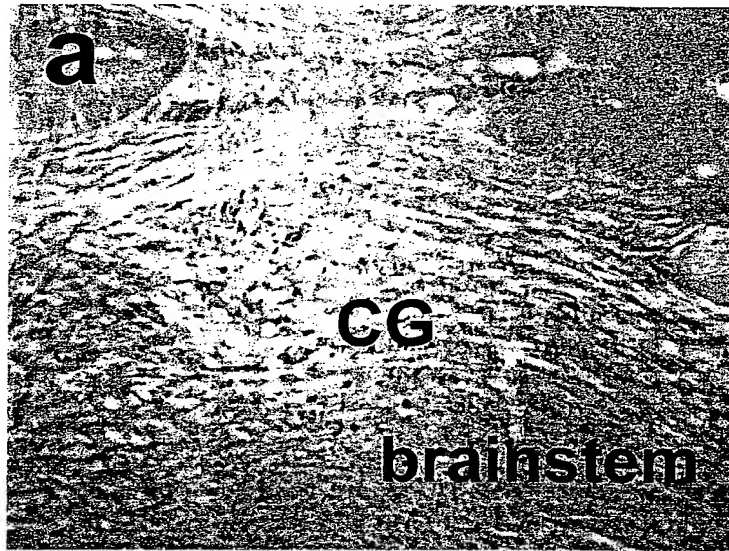
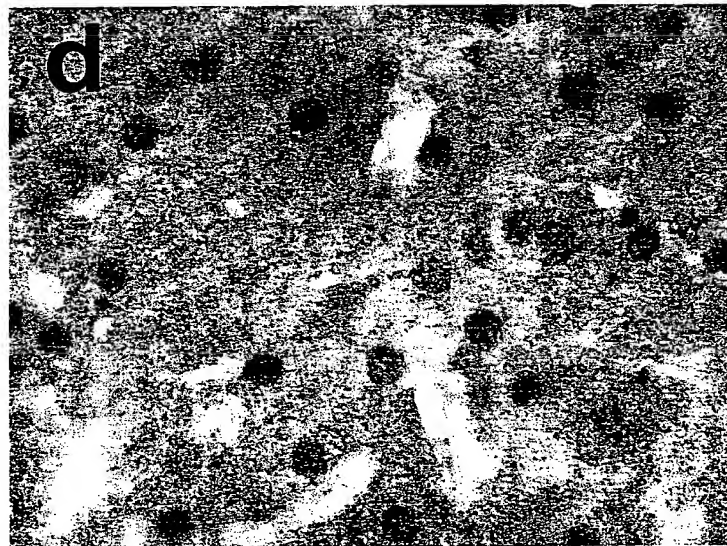
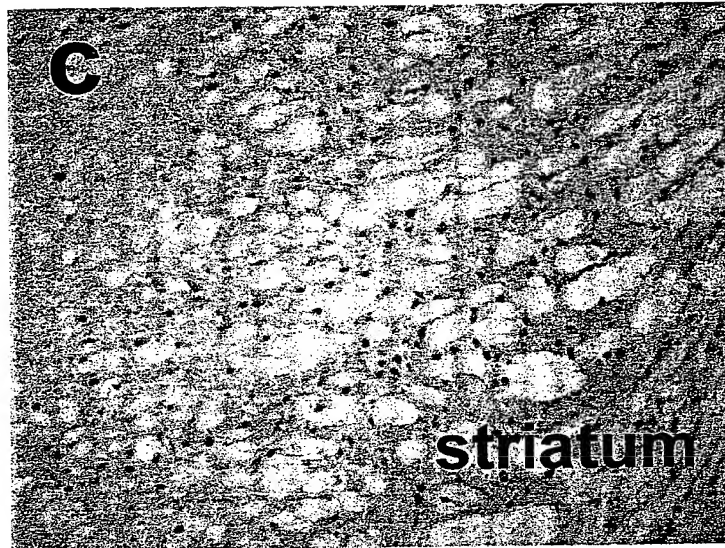


Fig. 24



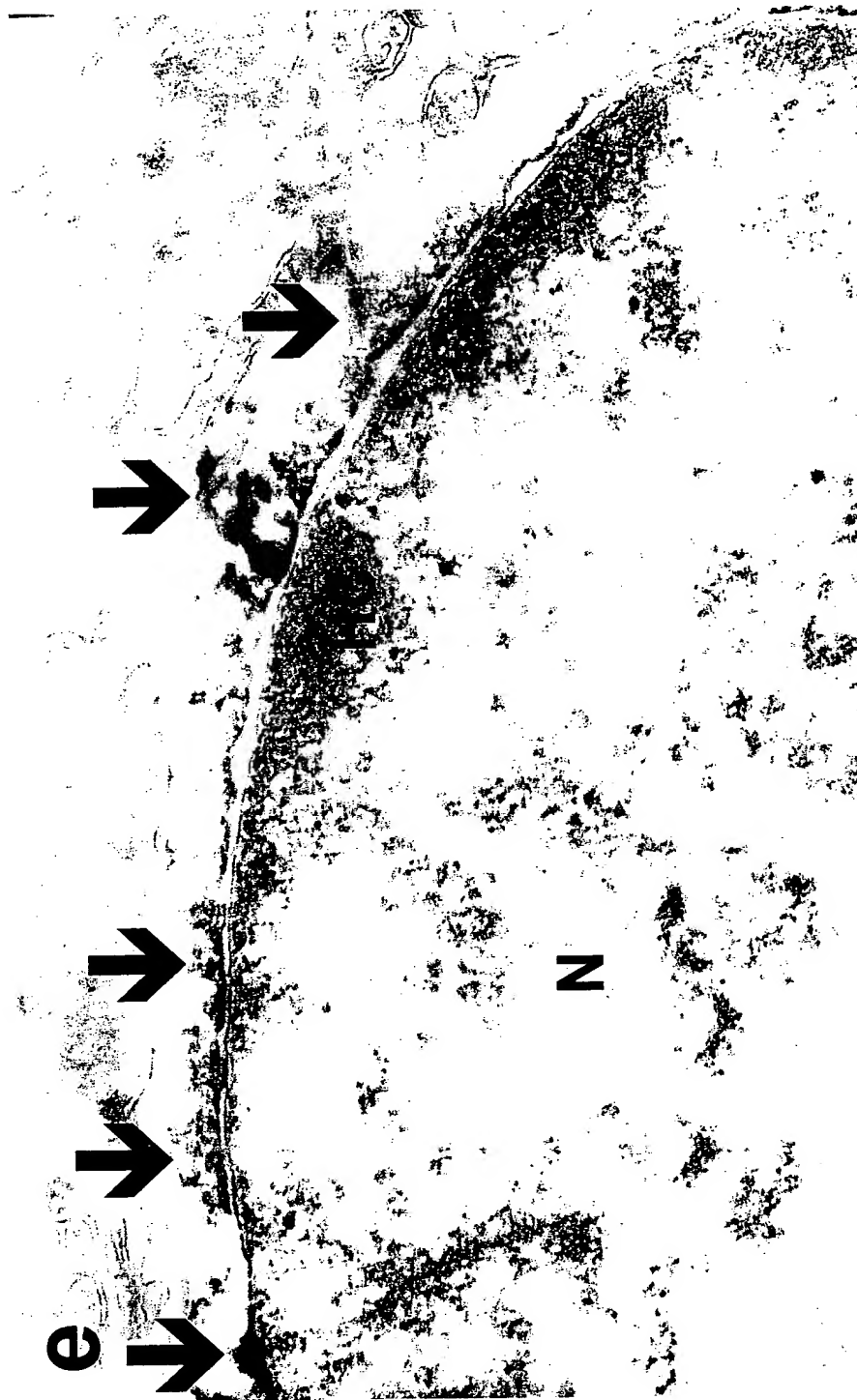
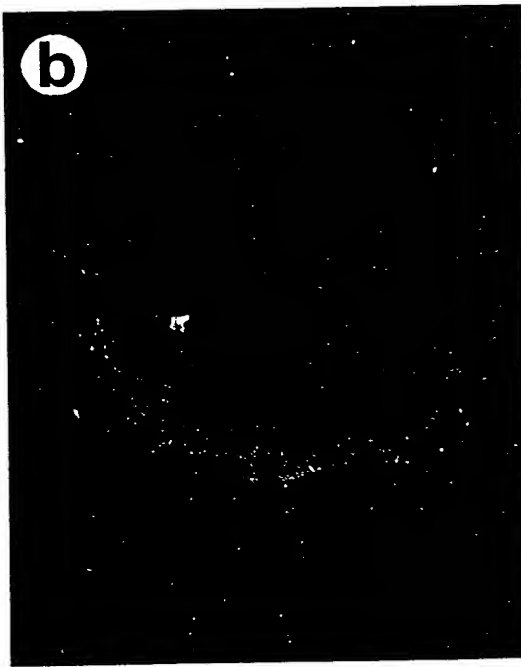
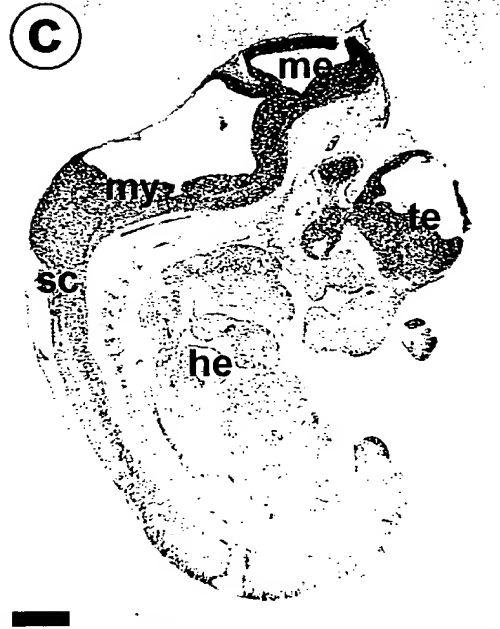
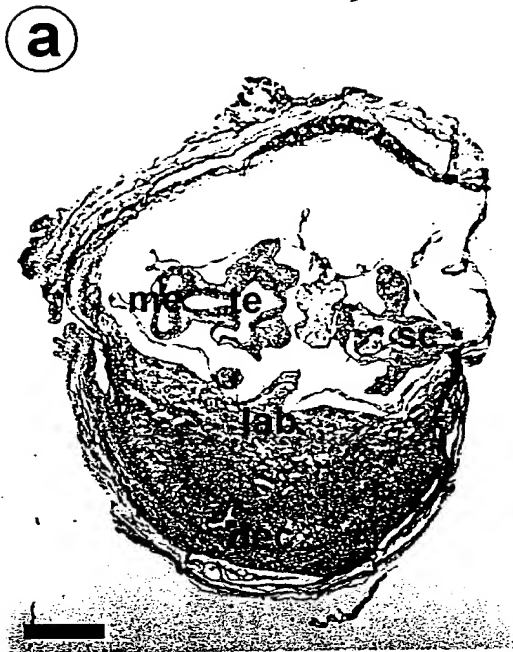


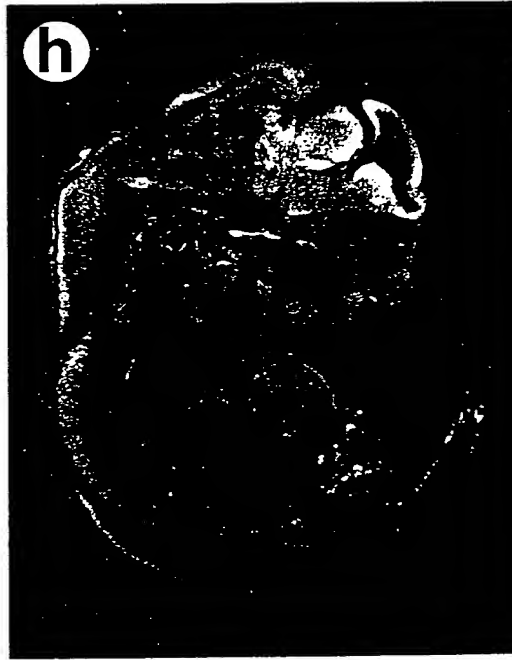
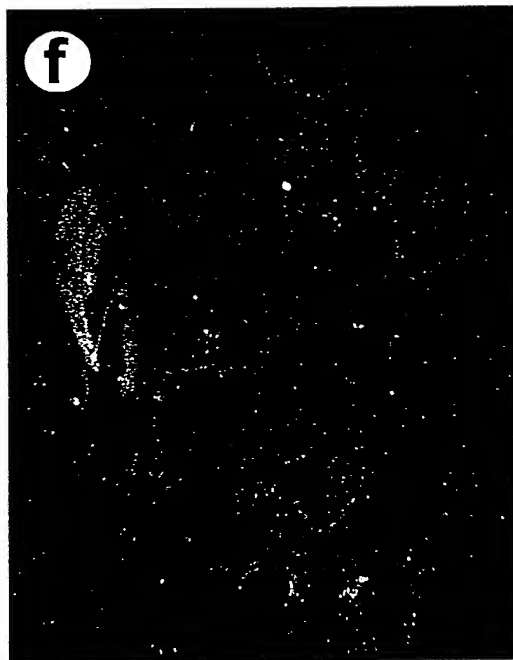
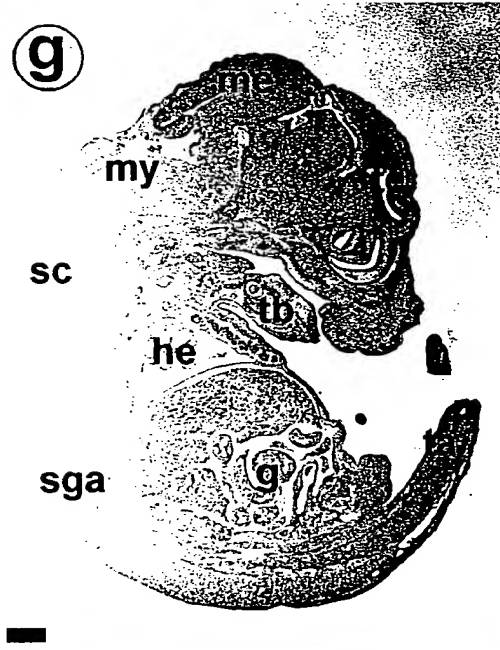
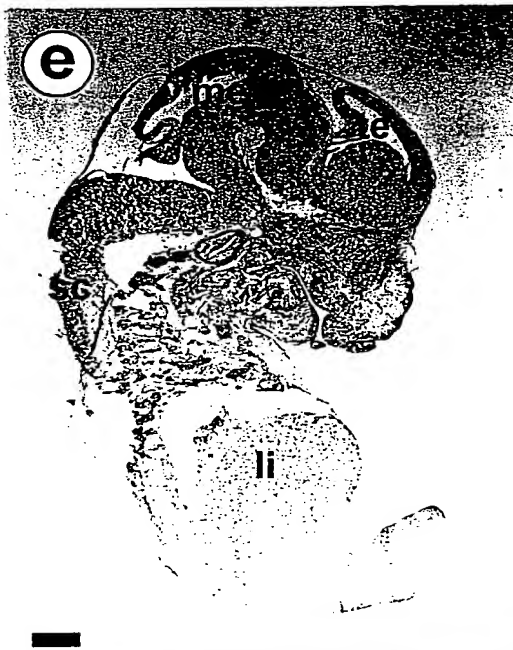
Figure legend zu Immunhisto- und Elektronenmikroskopie:

a = Hirnstamm. CG Central Grey = zentrales Höhengrau des Hirnstamms.

b = Hippocampus. dg = dentale gyrus; CA3 Cornu ammonis 3, beides Subregionen der Hippocampusformation

e = elektronenmikroskopische Aufnahme. N = Nukleus. Hc Heterochromatin.





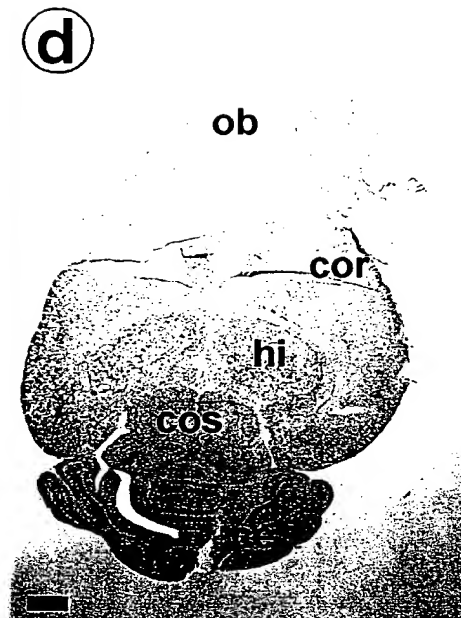
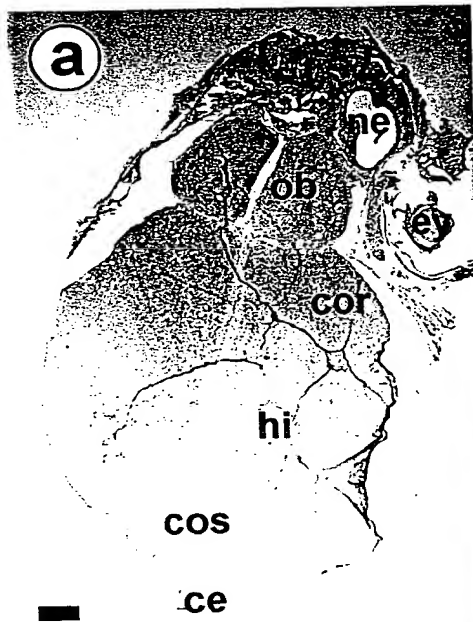
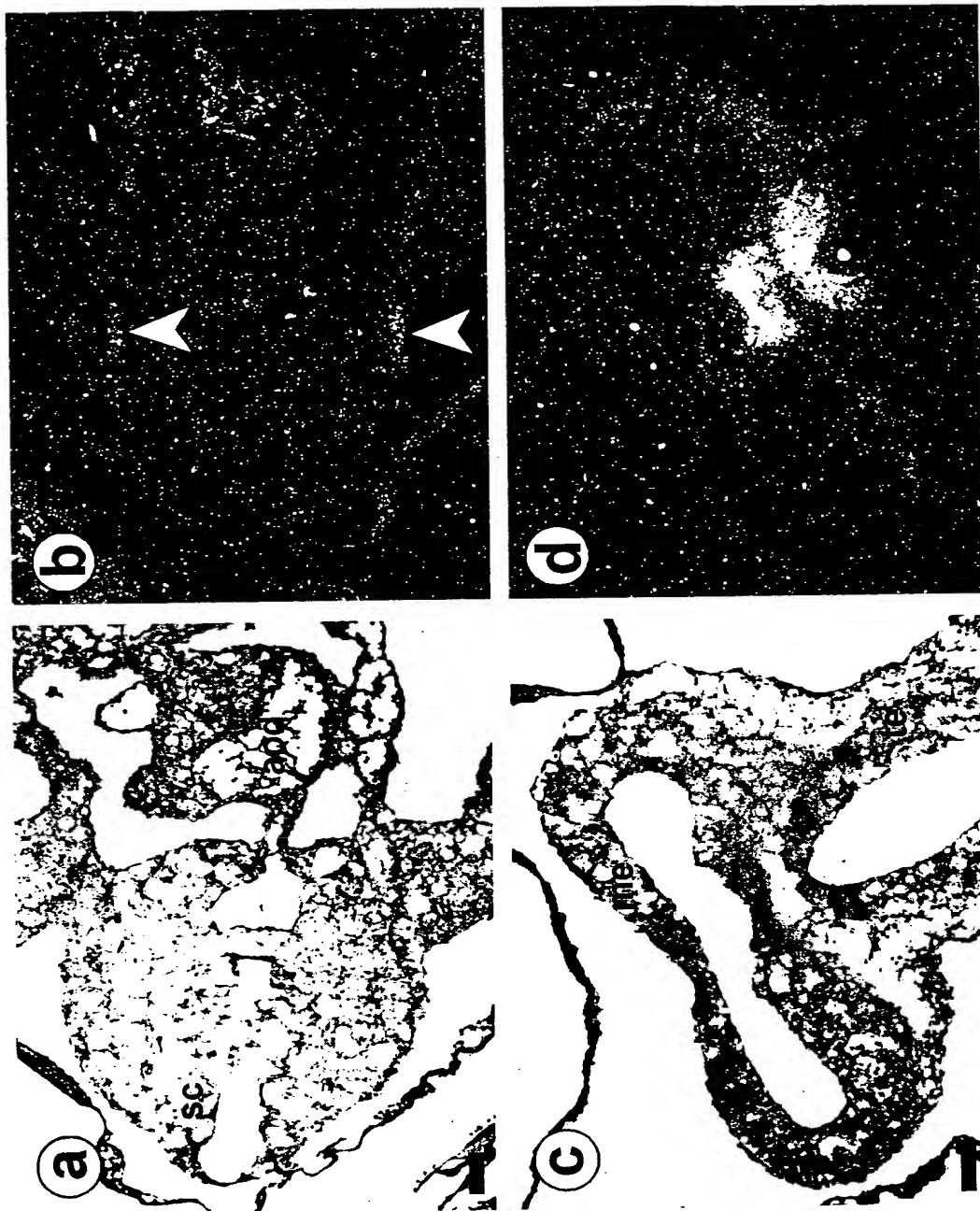


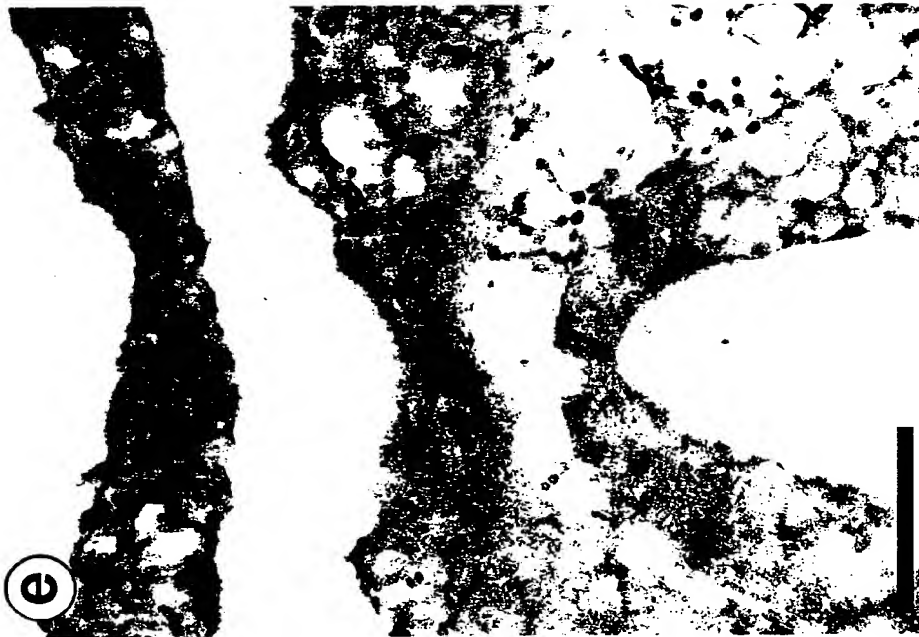
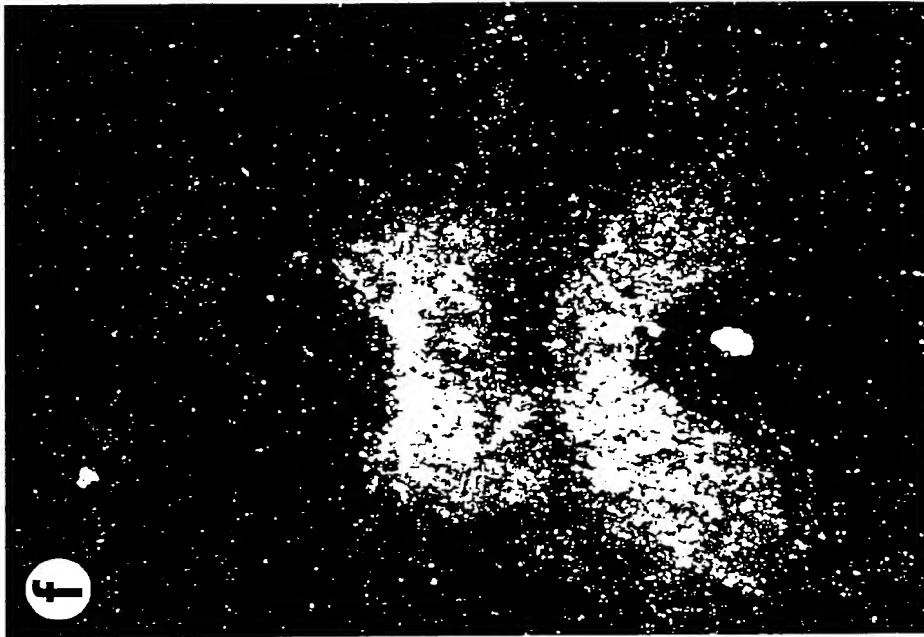
Fig. 26

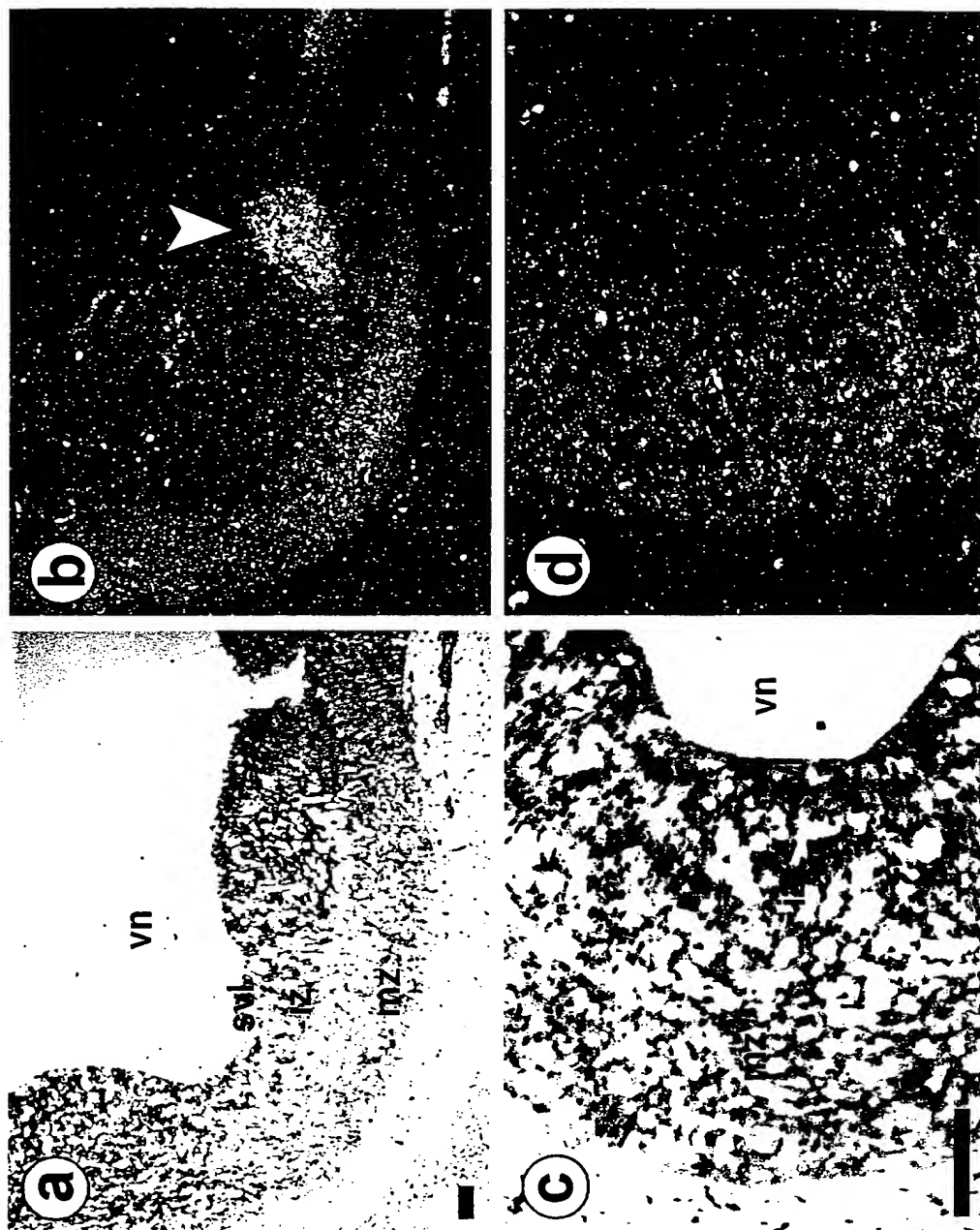
118/124











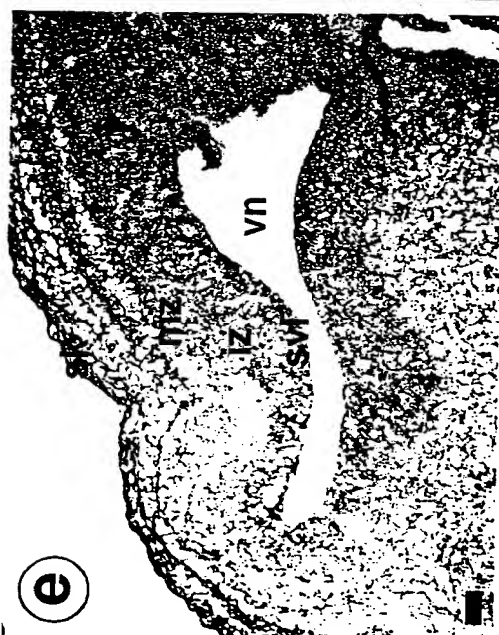


Fig. 29

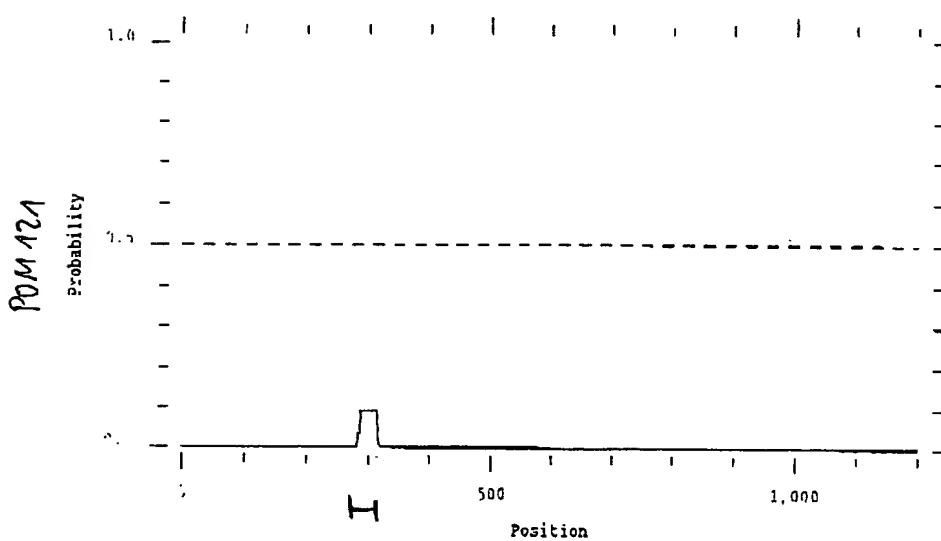
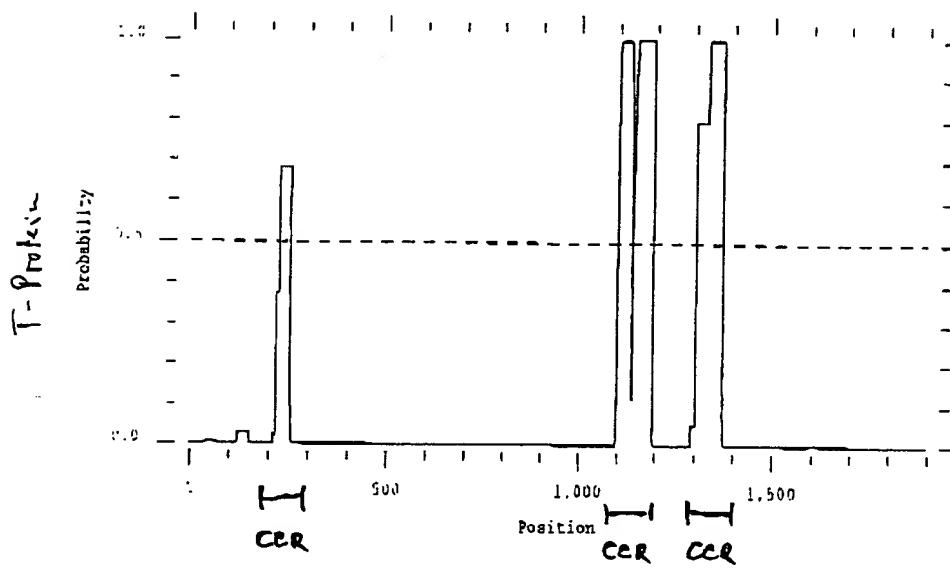
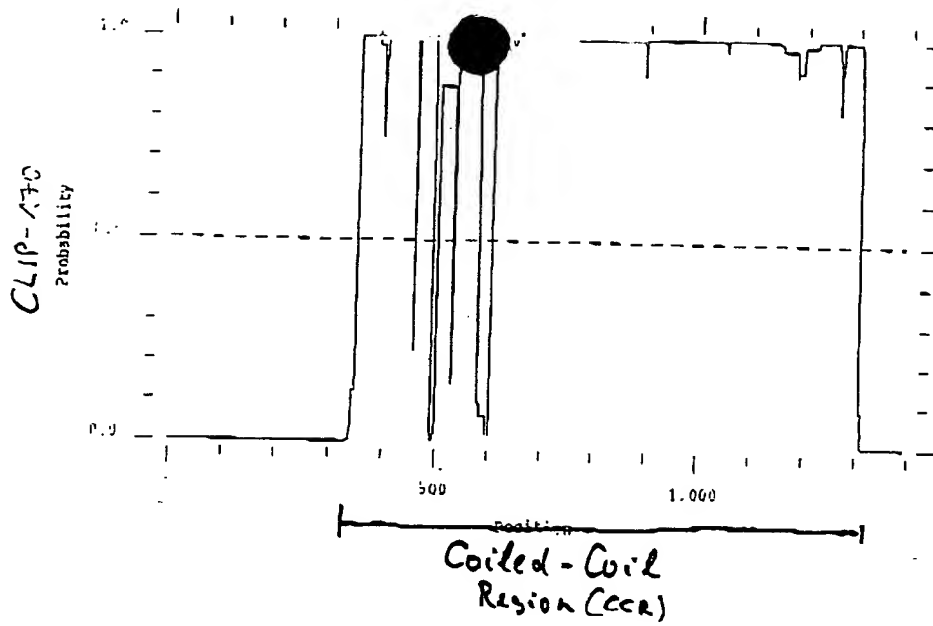
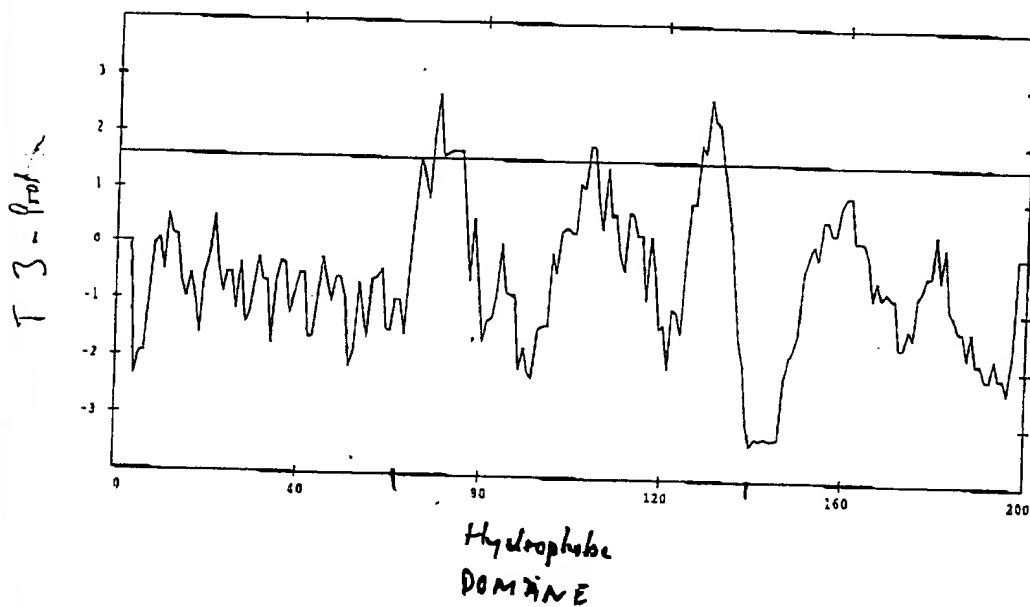
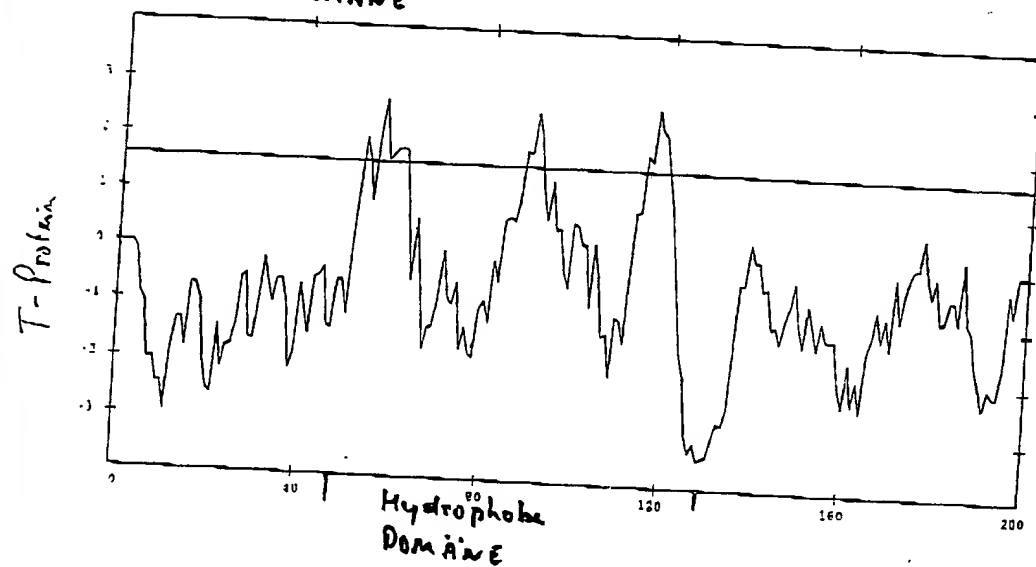
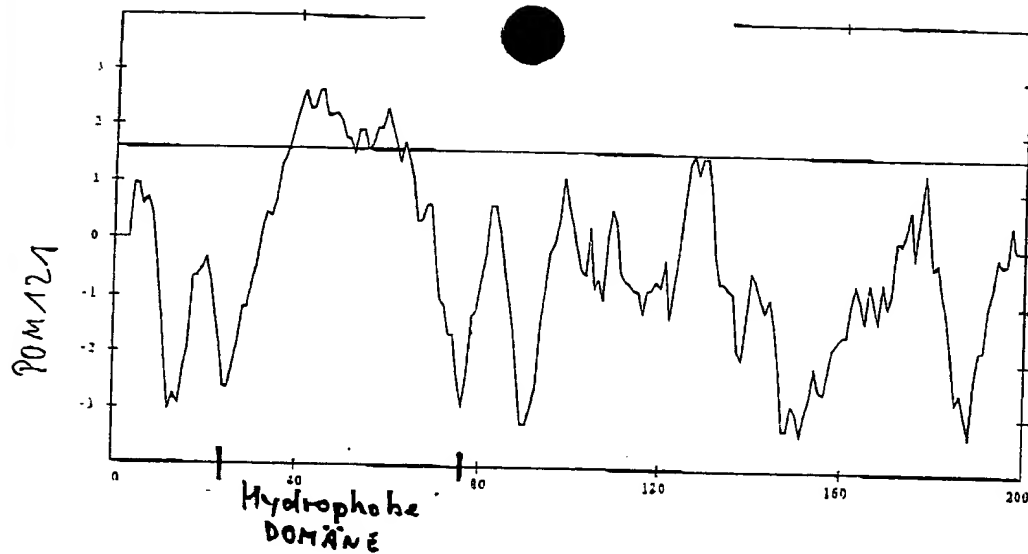


Fig. 30



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
31. August 2000 (31.08.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 00/50451 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07K 14/47,  
C12N 15/12, 9/00, 15/11, C07K 16/18, A61K 38/17,  
A61P 25/00, C12Q 1/68, G01N 33/68, A01K 67/027,  
C12N 5/10, G01N 33/50

(74) Anwalt: SCHÜSSLER, Andrea; Huber & Schübler,  
Truderinger Strasse 246, D-81825 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/00583

(22) Internationales Anmeldedatum:  
28. Februar 2000 (28.02.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 08 423.8 26. Februar 1999 (26.02.1999) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES,  
FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP,  
KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasis-  
ches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US*): DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZEN-  
TRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS  
[DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg  
(DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): POUSTKA, An-  
nemarie [AT/DE]; Werderstrasse 36, D-69120 Heidelberg  
(DE). COY, Johannes [DE/DE]; In den Schwarzen Gärten  
1, D-63762 Grossostheim (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 2. August 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PROTEIN (TP) THAT IS INVOLVED IN THE DEVELOPMENT OF THE NERVOUS SYSTEM

(54) Bezeichnung: AN DER ENTWICKLUNG DES NERVENSYSTEMS BETEILIGTES PROTEIN (TP)

(57) Abstract: Disclosed are a protein (TP) and proteins which are related thereto. Said proteins are involved in the development of the nervous system, especially the central nervous system, and are expressed in a tissue-specific and development-specific manner. The invention also relates to DNA sequences that code said proteins and antibodies or fragments thereof which are directed against said proteins. The invention further relates to antisense RNA or ribozymes which are directed against the expression of the proteins. Disclosed are medicaments and diagnostic processes in which the above-mentioned compounds are used. The invention further relates to a non-human mammal whose TP-coding gene is modified.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben werden ein Protein (TP) und dazu verwandte Proteine, die an der Entwicklung des Nervensystems, insbesondere des ZNS, beteiligt sind und gewebe- und entwicklungsspezifisch exprimiert werden, sowie diese Proteine codierende DNA-Sequenzen. Beschrieben werden ferner gegen diese Proteine gerichtete Antikörper oder Fragmente davon, sowie gegen die Expression dieser Proteine gerichtete Antisense-RNA bzw. Ribozyme. Schliesslich werden Arzneimittel und Diagnoseverfahren beschrieben, bei denen die vorstehenden Verbindungen zur Anwendung kommen. Ausserdem wird ein nicht-menschliches Säugetier beschrieben, dessen für TP codierendes Gen verändert ist.

WO 00/50451 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

P. NO 00/00583

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K14/47 C12N15/12 C12N9/00 C12N15/11 C07K16/18  
 A61K38/17 A61P25/00 C12Q1/68 G01N33/68 A01K67/027  
 C12N5/10 G01N33/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K C12N A61K A61P C12Q G01N A01K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, STRAND

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 07748 A (K.U. LEUVEN RESEARCH&DEV.; HOLDINBOLAGET VID GÖTEBORGS UNIVERSITÄT) 26 February 1998 (1998-02-26) the whole document ---	21-33, 35,37
X	WO 98 24810 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 11 June 1998 (1998-06-11)  SEQ ID NO:1-5, SEQ ID NO:7 claims 1,2830,32,34,53 ---	1-3, 5-23, 26-34
P,X	WO 99 63080 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 9 December 1999 (1999-12-09)  SEQ ID NO:1-4,6,11,15-18,21,32,36,44 page 5, line 27 -page 6, line 16 --- -/--	1-3, 5-20,27, 30-35

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 2001

Date of mailing of the international search report

02. 2. 01

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schönwasser, D

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NCI-CGAP: "National Cancer Institute, Cancer Genome Anatomy Project (CGAP), Tumor Gene Index http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ncicgap; qb18e07.x1 Soares_pregnant_uterus_NbHPU Homo sapiens cDNA clone IMAGE:1696644 3', mRNA sequence" EMBL DATABASE ENTRY AI090184; ACCESSION NO. AI090184, 18 August 1998 (1998-08-18), XP002149581 *	1-38
X	--- HILLIER L. ET AL.: "Generation and analysis of 280,000 human expressed sequence tags" GENOME RESEARCH, vol. 6, no. 9, September 1996 (1996-09), pages 807-828, XP002140684 * ISSN: 1054-9803 the whole document	1-3, 6-9, 27, 30, 33
X	-& HILLIER L. ET AL.: "z141a05.r1 Soares_pregnant_uterus_NbHPU Homo sapiens cDNA clone IMAGE:504464 5' mRNA sequence" EMBL DATABASE ENTRY HSAA50056; ACCESSION NO. AA150056, 15 December 1996 (1996-12-15), XP002157903 *	1-3, 6-9, 27, 30, 33
X	-& HILLIER L. ET AL.: "ye32e03.r1 Stratagene lung (#937210) Homo sapiens cDNA clone IMAGE:119452 5', mRNA sequence" EMBL DATABASE ENTRY HS91170; ACCESSION NO. T94911, 14 April 1995 (1995-04-14), XP002157904 *	1-3, 6-9, 27, 30, 33
X	--- WOESSNER J. ET AL.: "Full Clone, Sequencing of the Longest Available Member from Each Unigene Cluster" EMBL DATABASE ENTRY AF086348; ACCESSION NO. AF086348, 3 September 1998 (1998-09-03), XP002157895 *	1-3, 6-9, 27, 30, 33
P, X	--- VERHASSELT P.K. ET AL.: "Nucleotide sequence of BAC 585E09, containing the putative promoter region and 5' end of the human Steerin-1 gene which is homologous to the C. elegans UNC53 gene; Homo sapiens partial steerin-1 gene" EMBL DATABASE ENTRY HSA251973; ACCESSION NO. AJ251973, 14 January 2000 (2000-01-14), XP002157896 *	1-3, 6-9, 27, 30, 33
	--- -/--	



## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	* WO 98 46747 A (WHITEHEAD INSTITUTE FOR BIOMEDICAL RESEARCH) 22 October 1998 (1998-10-22) SEQ ID NO:7 ---	1-3,6-9, 27,30,33
X	* WO 95 12677 A (INNOGENETICS NV ) 11 May 1995 (1995-05-11) SEQ ID NO:32 ---	1-3,6-9, 27,30,33
X	MARRA M. ET AL.: "The WashU-HHMI Mouse EST Project; vd71a09.r1 Beddington mouse embryonic region Mus musculus cDNA clone IMAGE:806008 5', mRNA sequence" EMBL DATABASE ENTRY MMAA99795; AA399795, 29 April 1997 (1997-04-29), XP002157897 ---	1-3,6-9, 27,30,33
X	MARRA M. ET AL.: "The WashU-HHMI Mouse EST Project; mu51c03.r1 Soares mouse lymph node NbMLN Mus musculus cDNA clone IMAGE:642916 5', mRNA sequence " EMBL DATABASE ENTRY MMAA85349; AA185349, 21 February 1997 (1997-02-21), XP002157898 ---	1-3,6-9, 27,30,33
X	WO 93 16178 A (US ARMY) 19 August 1993 (1993-08-19) SEQ ID NO:2150 ---	1-3,6-9, 27,30,33
P,X	BIRREN B. ET AL.: "Homo sapiens chromosome 11, clone RP11-808N1, map11, WORKING DRAFT SEQUENCE, 18 unordered pieces" EMBL DATABASE ENRTY AC023950; ACCESSION NO. AC023950, 21 February 2000 (2000-02-21), XP002157899 ---	1-3,6-9, 27,30,33
X	MUZNY D.M. ET AL.: "Homo sapiens chromosome 12 clone RP3-454B23; WORKING DRAFT SEQUENCE, 8 unordered pieces" EMBL DATABASE ENTRY AC005845; ACCESSION NO. AC005845, 23 October 1998 (1998-10-23), XP002157900 * ---	1-3,6-9, 27,30,33
	---	
	-/--	

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>MARRA M. ET AL.: "The WashU-HHMI Mouse EST Project; uj15c04.y1 Sugano mouse kidney mkia Mus musculus cDNA clone IMAGE:1908102 5' similar to SW:GELA_DICDI P13466 GELATION FACTOR; mRNA sequence." EMBL DATABASE ENTRY AI226752; ACCESSION NO. AI226752, 31 October 1998 (1998-10-31), XP002157901 *</p>	1-3,6-9, 27,30,33
X	<p>WO 96 38555 A (VANDEKERCKHOVE JOEL ;BOGAERT THIERRY (BE); STRINGHAM EVE (CA)) 5 December 1996 (1996-12-05)</p> <p>SEQ ID NO:3 the whole document</p>	1,2, 5-12,14, 16,17, 19,24, 26-30, 32-38
X	<p>MARRA M. ET AL.: "The WashU-HHMI Mouse EST Project; mw75e12.r1 Soares mouse NML Mus musculus cDNA clone IMAGE:676558.5', mRNA sequence" EMBL DATABASE ENTRY MMAA81408; ACCESSION NO. AA208994, 1 February 1997 (1997-02-01), XP002157902 *</p>	1-3,6-9, 27,30,33
X	<p>EP 0 679 716 A (MATSUBARA KENICHI ;OKUBO KOUSAKU (JP)) 2 November 1995 (1995-11-02) SEQ ID NO:2858</p>	1-3,6-9, 27,30,33

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

DE 00/00583

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
* WO 9807748 A	26-02-1998	EP 0825198 A AU 4700997 A EP 0920450 A	25-02-1998 06-03-1998 09-06-1999
* WO 9824810 A	11-06-1998	AU 5662298 A EP 0941239 A	29-06-1998 15-09-1999
WO 9963080 A	09-12-1999	AU 4373599 A	20-12-1999
WO 9846747 A	22-10-1998	US 6103886 A	15-08-2000
WO 9512677 A	11-05-1995	AU 698878 B AU 7993294 A CA 2175692 A EP 0725824 A EP 0992580 A EP 0992581 A EP 0979867 A	12-11-1998 23-05-1995 11-05-1995 14-08-1996 12-04-2000 12-04-2000 16-02-2000
WO 9316178 A	19-08-1993	AU 2240492 A AU 3665893 A EP 0593580 A WO 9300353 A	25-01-1993 03-09-1993 27-04-1994 07-01-1993
WO 9638555 A	05-12-1996	AU 6123496 A EP 0832222 A	18-12-1996 01-04-1998
EP 0679716 A	02-11-1995	AU 8116494 A CA 2153480 A WO 9514772 A	13-06-1995 01-06-1995 01-06-1995

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-38 (alle partiell)

DNA-Sequenz, die ein Protein kodiert, das an der Entwicklung des Nervensystems, insbesondere des ZNS, beteiligt ist und gewebe- und entwicklungsspezifisch exprimiert wird, wobei die DNA-Sequenz die DNA-Sequenz von Fig.1-8 oder Fig.14 oder Fig.15 sowie hybridisierende DNA-Sequenzen, Fragmente oder DNA-Sequenzen, die sich von o.g. DNA-Sequenzen aufgrund der Degeneration des genetischen Codes unterscheiden, umfasst; Antisense-RNA, die zu o.g. DNA-Sequenz komplementär ist; Ribozym, das zu o.g. DNA-Sequenz komplementär ist; Expressionsvektor, der o.g. DNA-Sequenz, Antisense-RNA oder Ribozym enthält; Wirtszelle, die mit o.g. Expressionsvektor transformiert ist; Protein, das von o.g. DNA-Sequenz kodiert wird; Verfahren zur Herstellung des o.g. Proteins; Antikörper, der gegen das o.g. Protein gerichtet ist; Verwendung der o.g. DNA-Sequenz, der o.g. Antisense-RNA, des o.g. Ribozyms, des o.g. Vektors, des o.g. Proteins oder des o.g. Antikörpers zur Prävention oder Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems; Diagnoseverfahren zum Nachweis einer gestörten Expression des o.g. Proteins oder zum Nachweis einer veränderten Form dieses Proteins; Diagnostischer Kit zur Durchführung des o.g. Verfahrens; Nicht-menschliches Säugetier, dessen natürlich vorkommendes T-Gen eine Veränderung der Genstruktur/sequenz aufweist; Verfahren zur Herstellung eines o.g. nicht-menschlichen Säugetiers; Transgene Zelle oder Gewebe, die/das ein T-Protein exprimieren kann; Verwendung des o.g. nicht-menschlichen Säugetiers, o.g. transgener Zelle oder transgenen Gewebes zur Identifizierung von Inhibitoren und Enhancern der T-Gen Familie; Vertebratengen welches für ein Protein kodiert, das eine statistisch signifikante Aminosäuresequenzhomologie zum T-Gen gemäß einer der Fig.1-8 oder Fig.14 oder Fig.15 aufweist; T-Gen, welches ein Kernporenprotein kodiert; Vertebratenprotein, das eine Aminosäuresequenz gemäß Fig.1 aufweist; Vertebraten T-Gen und das darin kodierte Protein, in allen seinen in der Natur vorkommenden Formen; Arzneimittel, enthaltend o.g. Protein; Verfahren zur Identifizierung von Stoffen, die einen verstärkenden oder hemmenden Einfluss auf die Wirkung von T-Protein haben; Verfahren zur Identifizierung von weiteren Proteinen, die bei der Entwicklung und Funktion des Nervensystems eine Rolle spielen/ oder ein Kernporenprotein sind, wobei das Verfahren u.a. den Schritt des Herstellens eines Antikörpers gegen o.g. Protein aufweist.

2. Ansprüche: 1-38 (alle partiell)

Erfindung Nr.2 umfasst den wie oben für "Erfindung 1" definierten Gegenstand, mit der Ausnahme, dass Erfindung

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Nr.2 sich auf murine T-Gen Sequenzen und nicht auf humane T-Gen Sequenzen bezieht (siehe Fig. 9 und 10).

3. Ansprüche: 1-38 (alle partiell)

Erfindung Nr.3 umfasst den wie oben für "Erfindung 1" definierten Gegenstand, mit der Ausnahme, dass Erfindung Nr.2 sich auf humane T2-Gen Sequenzen und nicht auf humane T-Gen Sequenzen bezieht (siehe Fig. 11 und 16).

4. Ansprüche: 1-38 (all partially)

Erfindung Nr.4 umfasst den wie oben für "Erfindung 1" definierten Gegenstand, mit der Ausnahme, dass Erfindung Nr.4 sich auf murine T2-Gen Sequenzen und nicht auf humane T-Gen Sequenzen bezieht (siehe Fig. 12 und 13).

5. Ansprüche: 1-38 (alle partiell)

Erfindung Nr.5 umfasst den wie oben für "Erfindung 1" definierten Gegenstand, mit der Ausnahme, dass Erfindung Nr.5 sich auf humane T3-Gen Sequenzen und nicht auf humane T-Gen Sequenzen bezieht (siehe Fig. 17 und 18).

6. Ansprüche: 1-38 (alle partiell)

Erfindung Nr.6 umfasst den wie oben für "Erfindung 1" definierten Gegenstand, mit der Ausnahme, dass Erfindung Nr.6 sich auf murine T3-Gen Sequenzen und nicht auf humane T-Gen Sequenzen bezieht (siehe Fig. 19).

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 14-18 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/ tierischen Körpers beziehen und sich Anspruch 19 auf ein Diagnostizierverfahren, das am menschlichen/tierischen Körper vorgenommen wird, bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.